

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Instituto de Biologia
Departamento de Parasitologia
Departamento de Microbiologia e
Imunologia

Este exemplar corresponde a uma folha de tra-
de-fundido por Eliana Maria Zanotti Magalhães e
= aprovado pela Comissão Julgadora em 23/11/84
E. M. M.

OBSERVAÇÕES SOBRE A CAPACIDADE DE INFECÇÃO DO MOLUSCO VETOR E
A PATOGENICIDADE DO *Schistosoma mansoni* SAMBRON, 1907 NO HOSPEDEI-
RO VERTEBRADO.

Eliana Maria Zanotti Magalhães

Tese apresentada ao Instituto de Biologia da Universidade Es-
tadual de Campinas para obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Augusto Magalhães

Dedico esta tese ao Luiz Augusto que primeiro orientou meus passos e depois, ficou dono do meu coração.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Campinas e, particularmente, ao Departamento de Parasitologia, pela oportunidade e recursos que propiciaram a realização deste trabalho.

Ao CNPq, FAPESP e FINEP, instituições que muito têm contribuído para o desenvolvimento das pesquisas e cujo auxílio financeiro foi valioso para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo de Toledo Artigas, pelo persistente e decisivo apoio com que tenho sido distinguida na minha carreira de docente e pesquisadora da UNICAMP.

Ao Prof. Dr. José Ferreira de Carvalho, que não mediu esforços para a realização da análise estatística dos dados obtidos neste trabalho. Sua contribuição foi de fundamental importância.

Ao curso de Pós-graduação em Imunologia, com especial referência ao Prof. Dr. Humberto de Araújo Rangel, que muito contribuiu para minha formação, proporcionando uma visão mais ampla das ciências biológicas.

Ao universitário Antonio Issamu Takarashi, pelo auxílio na realização da análise estatística.

À minha família, pelo carinho e apoio constantes.

Índice

	Página
1. Introdução	1
2. Material e métodos	11
3. Resultados	17
4. Discussão	30
5. Resumo e conclusões	148
6. Referências bibliográficas	150

1. INTRODUÇÃO

É extensa a área da Biologia que trata da interação entre os seres vivos. Parasitologistas, bioquímicos, fisiologistas, imunologistas, geneticistas e outros especialistas têm estudado o relacionamento hospedeiro-parasita, um fenômeno particular da vida associada. Nesse relacionamento o grau de complexidade aumenta à medida que o parasita apresenta, além de seu hospedeiro, uma fase de vida livre, ou necessita, para completar seu ciclo biológico, um hospedeiro intermediário. A necessidade de mais de um hospedeiro faz com que a probabilidade de sobrevivência do parasita seja reduzida. Nestas circunstâncias, quanto maior a capacidade de adaptação que o parasita possui, maiores são suas chances de sobrevivência. Por vezes, em questão de minutos, as formas parasitárias têm de enfrentar ambientes muito diversos, colocando à prova sua capacidade de sobrevivência. É certo que essa capacidade de sobreviver não ocorre com todos os indivíduos de uma geração, muitos sucumbem, não conseguindo completar o ciclo biológico.

O *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907 é um parasita que necessita de dois hospedeiros para perfazer seu ciclo de vida: um hospedeiro definitivo, vertebrado (homem, roedores e marsupiais) e um hospedeiro intermediário (molusco planorbídeo de água doce).

A esquistossomose mansônica ocorre nas Américas Central e do Sul e no continente africano.

No Brasil, três espécies de planorbídeos têm sido descritas, naturalmente hospedando as larvas de *S. mansoni*: *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818), *B. tenagophila* (Orbigny, 1835) e *B. straminea* (Dunker, 1848).

B. glabrata é espécie vetora por excelência, tanto na América Central, como na América do Sul. É abundantemente encontrada no Brasil, ao sudeste da Bahia, norte do Espírito Santo e Minas Gerais. Sua distribuição estende-se para o Norte e Nordeste do país, colonizando ao longo da costa litorânea (Pa-raense, in Cunha, 1970).

B. tenagophila distribuiu-se pelos estados sulinos, a partir do Rio de Janeiro e São Paulo.

B. straminea é encontrada nos estados do Nordeste e Minas Gerais.

Essas espécies de moluscos têm apresentado comportamentos diferentes, como hospedeiras do *S. mansoni*. Em 1957, Ruiz submeteu à infecção exemplares de *B. glabrata*, *B. tenagophila* e *B. straminea*. No trigésimo dia de pós-infecção, verificou que *B. tenagophila* de São Paulo e *B. straminea* não se infectaram, assim como *B. glabrata* procedente da Bahia. *B. glabrata* originária de Minas Gerais, Pernambuco e Venezuela apresentou taxas de infecção, que variaram de 10 a 100% de positividade.

Files & Cram (1949) tinham observado diferenças de susceptibilidade entre populações de *B. glabrata* oriundas de Porto Rico, Brasil e Venezuela. Para explicar a diferença de comportamento entre as várias populações de moluscos, de uma mesma espécie, frente à infecção por *S. mansoni*, as autoras sugeriram a existência de diferenças fisiológicas, determinando que o *S. mansoni* de uma área endêmica fosse fisiologicamente distinto do *S. mansoni* de outra área.

Em 1963(a), Paraense & Corrêa publicaram os resultados dos estudos sobre a susceptibilidade de 23 populações de *B. glabrata* de proveniências diversas, à infecção por miracídios oriundos de ovos colhidos em fezes de paciente em fase crônica, que tinha tido contacto com cercárias em Belo Horizonte (MG). A maioria das populações se mostrou altamente susceptível, apresentando índices de infecção superiores a 50%. Os autores não observaram correlação entre o grau de infectividade de cada população de molusco e a distância entre a origem geográfica do molusco e a do parasita. Tais resultados corroboram aqueles observados por Files & Cram (1949), referentes ao estudo das diferenças fisiológicas intraespecíficas apresentadas por populações de *B. glabrata*.

Ainda Paraense & Corrêa (1963b), verificaram que *B. tenagophila*, do Vale do Rio Paraíba (SP), era refratária à infecção por *S. mansoni* de Belo Horizonte (MG), mas se infectava com a linhagem paulista do parasita. Por outro lado, *B. glabrata* de Belo Horizonte era susceptível ao *S. mansoni* mineiro, porém refratária à infecção por *S. mansoni* de São José dos Campos, no Vale do Rio Paraíba (SP). Os autores sugeriram a

existência, em certas áreas, de uma adaptação fisiológica entre o molusco e a linhagem local do parasita. Nasceu, assim, a constatação da existência, no Brasil, de duas linhagens distintas de *S.mansoni*: a linhagem BH, que tem como hospedeiro intermediário *B.glabrata* de Belo Horizonte; e a linhagem SJ, cujo hospedeiro intermediário é *B.tenagophila* do Vale do Rio Paraíba do Sul.

B.tenagophila tem sido considerada uma espécie má hospedeira do *S.mansoni*, tendo em vista os baixos índices de infecção apresentados no campo e no laboratório. Desde 1923, quando Lutz estudou as espécies de planorbídeos no Brasil, reconheceu-se o caráter de insusceptibilidade ao *S.mansoni* apresentado por essa espécie, denominada pelo eminente pesquisador *Planorbis immunis*.

Apesar dos baixos índices de infecção apresentados por *B.tenagophila*, esta espécie é responsável pelo crescente número de casos autóctones de esquistossomose no Estado de São Paulo. Convém lembrar que Magalhães (1969) obteve um índice de 40% de infecção, quando expôs exemplares de *B.tenagophila* de Campinas (SP) à infecção por miracídios de *S.mansoni* de São José dos Campos.

Em 1978, Paraense & Corrêa publicaram os resultados obtidos em testes de susceptibilidade com *B.tenagophila* de vinte localidades diferentes, submetidas à infecção por *S.mansoni* de São José dos Campos (SP). As taxas de infecção variaram de 0 a 91,5%. Parece, portanto, estar havendo uma adaptação gradual entre o molusco e o trematódeo, através de passagens sucessivas do parasita no caramujo. Este é um aspecto de grande interesse para os epidemiologistas, pois esta adaptação poderá facilitar a expansão da esquistossomose para o sul do continente, onde predomina *B.tenagophila*. Lembramos, aqui, que a espécie foi descrita pela primeira vez por Orbigny em Corrientes, Argentina, em 1835, tendo sido, posteriormente, re-ferida no Paraguai, Uruguai, Peru e Bolívia.

Desde 1953, quando Newton obteve em laboratório populações de *B.glabrata* altamente susceptíveis, após cruzamento de populações de moluscos refratários com populações de moluscos susceptíveis, sabe-se que a susceptibilidade, ou a

refratariedade, à infecção por *S.mansoni* apresentada por *B. glabrata* é controlada geneticamente e constitui caráter hereditário.

Na década de 70, os trabalhos de Richards (1970, 1973, 1975a, 1975b e 1977) e Richards & Merritt (1972) deram prosseguimento ao estudo do controle genético da susceptibilidade dos moluscos vetores do *S.mansoni*. Segundo Files & Cram(1949); Newton (1953); Barbosa & Barreto (1960) e Paraense & Corrêa (1963a), fatores genéticos do molusco e do parasita estão envolvidos nas variações de comportamento observadas no desenvolvimento do *S.mansoni* no hospedeiro intermediário. Com base em tal condição biológica, Richards (1970) estudou a infectividade de cinco amostras geográficas de *S.mansoni* a oito populações geograficamente diferentes de *B.glabrata*. Os resultados sugeriram que as diferenças observadas quanto à susceptibilidade do molusco podem estar relacionadas com as características próprias de cada amostra do parasita. Em 1972, Richards & Merritt demonstraram que a susceptibilidade dos moluscos a uma linhagem de *S.mansoni* é controlada por um complexo de fatores genéticos (provavelmente quatro). Verificaram, ainda, que fatores controladores da refratariedade podem estar presentes em caramujos susceptíveis e fatores controladores da susceptibilidade estar presentes em moluscos refratários.

Baseados na observação feita por Richards (1975b), de que o caráter refratário dos moluscos à infecção por *S.mansoni* é fator dominante, Minchella & Loverde (1983) desenvolveram um trabalho, no laboratório, a fim de esclarecer por que os caramujos insusceptíveis não predominam em populações naturais, uma vez que a resistência é fator genético dominante na susceptibilidade. Estes autores verificaram que a presença do parasita e do caramujo susceptível no ambiente reduzia grandemente a capacidade reprodutora dos moluscos insusceptíveis e colocava-os em desvantagem seletiva. As razões para a diminuição da reprodutividade dos caramujos resistentes, na presença de caramujos susceptíveis e do parasita, são desconhecidas, mas podem envolver, segundo os autores, uma perda da capacidade competitiva dos moluscos resistentes, ou ainda,

interferências físicas ou químicas dos caramujos susceptíveis.

Em 1978, Santana e cols. conseguiram separar populações de *B. glabrata* e *B. tenagophila* altamente susceptíveis à infecção por *S. mansoni* respectivamente, das linhagens BH e SJ. A obtenção de populações altamente susceptíveis, foi possível através da seleção de progenies como resultado da autofecundação de moluscos susceptíveis à infecção por *S. mansoni*. Usando esta metodologia, os autores conseguiram, após a quarta geração de moluscos, taxas de quase 100% de infecção.

Em estudos sobre os diferentes comportamentos das linhagens, Newton (1952), investigando a influência genética e de outros fatores sobre a susceptibilidade do hospedeiro intermediário, verificou que em *B. glabrata* de Porto Rico, susceptível ao *S. mansoni* da região, o parasita se desenvolveu sem provocar qualquer reação de defesa por parte do caramujo. Ao contrário, em *B. glabrata* de Salvador (BA), espécie refratária ao desenvolvimento do *S. mansoni* de Porto Rico, o parasita foi destruído e removido 24 a 48 horas após a penetração. Neste caso, a resposta do molusco foi marcada por infiltração celular em torno do parasita.

Coelho (1962) verificou o mesmo tipo de resposta, quando submeteu *B. tenagophila* à infecção por *S. mansoni* de Belo Horizonte (MG). Posteriormente, Kassin & Richards (1979); Sullivan & Richards (1981) e Guaraldo e cols. (1981) confirmaram a observação de que o desenvolvimento dos esporocistos em moluscos susceptíveis era acompanhado por uma reação branda, enquanto em moluscos não susceptíveis os esporocistos eram circundados por amebócitos e rapidamente destruídos.

Guaraldo e cols. (1981) estudaram as reações amebocitárias em torno de esporocistos de *S. mansoni* das linhagens BH e SJ, que se desenvolviam respectivamente em *B. glabrata* de Belo Horizonte e em *B. tenagophila* de São José dos Campos. Em *B. tenagophila*, de São José dos Campos, predominaram esporocistos primários degenerados envolvidos por infiltrados amebocitários. Em *B. glabrata*, exposta à infecção por miracídios da linhagem BH, predominaram os esporocistos viáveis. Quando, os autores utilizaram para a infecção moluscos selecionados geneticamente para o caráter susceptibilidade à infecção por

S.mansoni, verificaram não haver reação amebocitária em torno dos esporocistos, tanto em *B.tenagophila* como em *B.glabrata*. Os mesmos autores verificaram, ainda, que *B.glabrata* de Belo Horizonte, selecionada para o caráter susceptibilidade, se infectava com *S.mansoni* de São José dos Campos, e que *B.tenagophila* de São José dos Campos, selecionada para o caráter susceptibilidade, se infectava com *S.mansoni* da linhagem BH.

Considere-se agora a relação hospedeiro-parasita utilizando o modelo *S.mansoni* e seu hospedeiro vertebrado. Sabe-se que as cercárias de *S.mansoni* penetram pelo tegumento de diferentes animais vertebrados, que frequentam o meio aquático, mas não conseguem, entretanto, atingir o estágio de verme adulto, morrendo após a penetração. Sabe-se também que, no homem, em alguns roedores silvestres e em marsupiais, as cercárias de *S.mansoni* conseguem alcançar seu pleno desenvolvimento. No estudo da esquistossomose experimental, ratos, cobaias, hamsters e camundongos são os animais escolhidos como hospedeiros definitivos do *S.mansoni*. O desenvolvimento deste trematódeo digenético e o estabelecimento da infecção é peculiar para cada uma das espécies de roedores citados. Deste modo, a utilização desses animais é condicionada aos objetivos dos experimentos. Camundongos constituem o grupo mais utilizado, desde que cerca de 30% das cercárias penetrantes atingem o estágio adulto; os esquistossomos atingem pleno desenvolvimento somático e germinativo em curto período de tempo e parte dos ovos é eliminada pelas fezes do hospedeiro. Além disso, o quadro patológico desenvolvido no camundongo, em consequência da infecção esquistossomótica, é muito semelhante ao quadro apresentado pelo homem esquistossomótico.

O equilíbrio na relação hospedeiro-parasita depende, em última análise, da constituição genética dos organismos envolvidos, que condiciona a capacidade de adaptação fisiológica e metabólica entre eles. Ao imunologista interessa saber os mecanismos pelos quais o hospedeiro se defende do invasor, assim como os fatores que o parasita dispõe para resistir aos mecanismos de defesa do hospedeiro e, assim, sobreviver. Interessa, pois, saber como o camundongo responde à infecção pelo *S.mansoni*, como interagem os componentes da epiderme de

determinados vertebrados resistentes à infecção pelo trematódeo e os fatores enzimáticos das cercárias.

O quadro clínico da esquistossomose, no hospedeiro definitivo, é consequência da reação granulomatosa induzida por ovos de *S.mansoni* levados para os pequenos vasos, nos tecidos do hospedeiro. Inúmeras evidências indicam que a reação inflamatória provocada pelo ovo é de natureza imunológica e induzida por produtos antigênicos, além de apresentar características mais de resposta imune, mediada por células, do que de reação de hipersensibilidade do tipo imediata.

A influência do granuloma esquistossomótico no relacionamento hospedeiro-parasita ainda não está bem definida. Evidências indicam que a lesão pode proteger o hospedeiro, através da participação dos tecidos contra produtos tóxicos do ovo, ou interferindo no processo de migração dos esquistossomos em infecções posteriores e, portanto, não especificamente contribuindo para a imunidade do hospedeiro.

Nos últimos anos a reação granulomatosa, a obliteração de vasos, a hipertensão portal e a circulação colateral têm chamado a atenção dos imunologistas pelo importante papel desempenhado no desenvolvimento de imunidade inespecífica (Dean e cols., 1981; Harrison e cols., 1982; Wilson e cols., 1983 e Doenhoff e cols., 1986).

O tamanho das reações granulomatosas, a distribuição dos granulomas nos vários órgãos do hospedeiro, o número de cercárias que alcançam o estágio adulto e o número de ovos do parasita que conseguem atravessar a parede intestinal e ser eliminados pelas fezes, são fatores considerados no estudo do desenvolvimento da esquistossomose no hospedeiro vertebrado.

Em 1965, Cheever realizou um estudo comparativo sobre a evolução da infecção esquistossomótica em camundongos, macacos, ratos e hamsters. Apesar da alta susceptibilidade apresentada, esses animais mostraram considerável diferença em suas respostas durante a infecção crônica e aguda. A obstrução portal funcional foi maior no camundongo do que nas outras espécies de hospedeiros observados, o mesmo acontecendo com a intensidade da reação granulomatosa no fígado. Os resultados desse estudo sugeriam que a maior hipertensão portal

nos camundongos estaria relacionada com o tamanho maior dos granulomas hepáticos. Entretanto, com o decorrer da infecção, o tamanho dos granulomas diminui.

Diferenças pronunciadas, quanto a resistência à reinfecção e quanto à patologia, foram observadas por Dean e cols. (1981), entre várias linhagens de camundongos infectados com *S.mansoni*. Os autores concluíram que a carga genética do hospedeiro e do parasita (cercária e miracídio intra ovular) exercia papel importante na resistência apresentada pelo hospedeiro à reinfecção pelo *S.mansoni*.

Se diferenças têm sido notadas no comportamento das várias espécies de animais hospedeiros, diferenças têm sido verificadas, também, no comportamento de *S.mansoni* provenientes de várias regiões geográficas.

Saoud (1966) estudou a infectividade e a patogenicidade de quatro linhagens geográficas de *S.mansoni* do Egito, Porto Rico, Tanzânia e Wellcome (também no Egito). As linhagens de Porto Rico e Egito se mostraram mais infecciosas do que as outras linhagens estudadas. A linhagem de Wellcome se mostrou mais patogênica. A patogenicidade foi exprimida pela mortalidade verificada nos animais infectados com as diversas linhagens. Nos roedores infectados com as linhagens mais patogênicas, observaram-se hemorragias intestinais. Comumente, com helmintos, a gravidade da parasitose está diretamente relacionada com o número de vermes que parasitam o hospedeiro. Os resultados obtidos por Saoud mostraram, entretanto, que, apesar do grande número de vermes encontrados nos camundongos infectados com a linhagem "Egito", a mortalidade foi menor. O número de ovos presentes nos tecidos não concordava com a patogenicidade da linhagem. Para explicar a maior patogenicidade de determinadas linhagens, Saoud sugeriu que um maior comprometimento dos órgãos poderia ocorrer através da amplitude da distribuição dos ovos do parasita, contribuindo para os diferentes aspectos clínicos e patológicos observados nas áreas endêmicas.

Outros autores como Warren (1967); Anderson & Cheever (1972); Powers & Cheever (1972) e Kassin e cols. (1979) estudaram as várias linhagens de *S.mansoni* mantidas nas

instituições e laboratórios, oriundas de portadores de diferentes regiões em que ocorre a esquistossomose mansônica.

No Brasil, com a descrição, por Paraense & Corrêa (1963a, b), das linhagens BH e SJ, iniciou-se um estudo do comportamento dessas linhagens no hospedeiro vertebrado. Enquanto nas áreas endêmicas abrangidas pela linhagem BH, se encontram indivíduos com esquistossomose na forma hepatoesplênica descompensada, nas áreas, onde o homem se infecta com a linhagem SJ, o quadro clínico de maior gravidade é o da forma intestinal, com o baço levemente aumentado.

Em 1969 (a,b) e 1973, Magalhães & Carvalho iniciaram o estudo destas duas linhagens em camundongos. Estes autores verificaram que cercárias da linhagem BH penetraram em maior número pela cauda de camundongos do que cercárias da linhagem SJ, embora não diferisse significativamente o número de vermes em completo desenvolvimento.

Posteriormente, Magalhães e cols. (1975) verificaram que o número de granulomas hepáticos por verme da linhagem BH é superior ao observado na linhagem SJ. Em estudo quantitativo das duas linhagens, Magalhães & Carvalho (1976) afirmaram que, dentro de certos limites, existia um percentual significativamente menor de sobrevivência de camundongos infectados com a linhagem BH. Outra conclusão a que chegaram os autores foi de que um número bem menor de parasitas da linhagem BH provoca níveis equivalentes aos provocados por um maior número de vermes da linhagem SJ.

O maior grau de nocividade apresentado pelo *S.mansoni* da linhagem BH pode ser um reflexo da maior susceptibilidade de *B.glabrata*, quando comparado com o baixo grau de infectividade apresentado pela *B.tenagophila* e o menor grau de nocividade do *S.mansoni* da linhagem SJ.

Em 1966, Saoud sugeriu que um dos fatores que determinaria a patogenicidade dos esquistossomos seria o grau de infectividade dos hospedeiros intermediários.

Sabe-se hoje que mecanismos imunológicos, celulares e séricos estão envolvidos na resistência e na susceptibilidade dos moluscos diante dos esporocistos de *S.mansoni* (Bayne e cols., 1980 e Granath & Yoshino, 1984).

Que influências exerceriam os mecanismos imunológicos do caramujo sobre o ciclo do *S.mansoni*? Que implicações resultaria, para a patogenese do *S.mansoni* no hospedeiro definitivo, o fato dos esporocistos terem se desenvolvido num meio propício, sem sofrer as consequências das reações amebocitárias?

O objetivo do presente estudo foi avaliar, em camundongos, a patogenicidade do *S.mansoni* cujos esporocistos se desenvolveram em moluscos com diferentes graus de susceptibilidade.

Como foi referido anteriormente, *B.glabrata* de Belo Horizonte é considerada uma espécie de molusco boa hospedeira do *S.mansoni* da mesma cidade, enquanto *B.tenagophila* de São José dos Campos é má hospedeira para o *S.mansoni* de São José dos Campos. Ambas espécies tornam-se altamente susceptíveis ao *S.mansoni*, quando progenies são obtidas através da autofecundação dos moluscos susceptíveis (Santana e cols., 1978).

Com base nestas observações, estudou-se a patogenicidade do *S.mansoni*, oriundo de *B.glabrata* e *B.tenagophila* selecionadas geneticamente para o caráter susceptibilidade.

Os parâmetros utilizados na avaliação da patogenicidade em decorrência da infecção esquistossomótica foram: taxa de infecção dos moluscos que originaram as cercárias; taxa de mortalidade dos camundongos; capacidade de penetração das cercárias e seu desenvolvimento em vermes adultos; número de reações granulomotosas; tamanho dos granulomas e sua distribuição nos tecidos e número de ovos do parasita eliminados com as fezes.

2. Material e métodos

2.1. Seleção de populações de *B.glabrata* e *B.tenagophila* susceptíveis, respectivamente, à infecção por *S.mansoni* das linhagens BH e SJ.

Foram mantidos isoladamente, em beckers de 600 ml, 50 exemplares de *B.glabrata* variedade albina, criados em laboratório e descendentes de moluscos coletados em Belo Horizonte, MG. Esta população inicial foi denominada "geração parental".

Paralelamente, foram isolados 59 exemplares de *B.tenagophila*, também criados em laboratório e descendentes de moluscos coletados no município de São José dos Campos, SP. Esse grupo foi também denominado "geração parental".

Os moluscos mediam, nesta ocasião, cerca de 3 mm de diâmetro.

Logo após a obtenção das primeiras desovas, consequência de autofecundação interna, os moluscos da geração parental foram submetidos à infecção individual, por 10 miracídios de *S.mansoni*. Os exemplares de *B.glabrata* foram infectados por miracídios da linhagem BH e os exemplares de *B.tenagophila* foram expostos aos miracídios da linhagem SJ.

Os miracídios utilizados na infecção dos moluscos da geração parental foram designados de "*S.mansoni* da geração parental" (BHF_0 e SJF_0).

Os moluscos permaneceram expostos aos miracídios durante uma noite (mais ou menos 12 horas), sob a ação da luz e temperatura de 28°C.

Decorridos 30 dias da data de infecção, os caramujos foram submetidos à ação da luz e temperatura de 28°C, a fim de que eliminassem cercárias. Após o 30º dia de infecção, estes moluscos foram examinados durante os 5 meses subsequentes e as cercárias eliminadas utilizadas para a infecção de camundongos.

Dos moluscos que eliminaram cercárias foram isolados descendentes que, ao alcançarem 3mm de diâmetro, passaram a ser mantidos em beckers de 600ml. Essa nova população denominada de geração F_1 , constituída de 29 exemplares *B.glabrata* e de

72 de *B.tenagophila*, foi submetida à infecção por *S.mansoni*, logo após as primeiras desovas terem sido obtidas.

A infecção desta geração, como a realizada na geração parental, foi feita individualmente, pela exposição durante uma noite, sob luz e temperatura de 28°C, a 10 miracídios de *S.mansoni*, denominados de geração F₁ (BHF₁ e SJF₁). Estes miracídios foram obtidos de ovos colhidos em fezes de camundongos infectados com cercárias originadas de moluscos da geração parental.

A partir do 30º dia de infecção e durante os 5 meses seguintes, os moluscos da geração F₁ foram examinados para verificação de eliminação de cercárias. Estas cercárias foram utilizadas para a infecção de camundongos.

Os caramujos descendentes da geração F₁ constituíram a geração F₂. Repetiu-se, então, o mesmo procedimento levado a efeito anteriormente, para os moluscos das gerações parental e F₁.

Foram assim constituídas cinco gerações de *B.glabrata* (parental, F₁, F₂, F₃ e F₄) e seis gerações de *B.tenagophila* (parental, F₁, F₂, F₃, F₄ e F₅), obtidas por autofecundação dos moluscos selecionados para o carácter susceptibilidade à infecção por *S.mansoni* das linhagens BH e SJ, respectivamente. Não se conseguiu obter a geração F₅ de *B.glabrata*. Contudo optou-se por apresentar os resultados referentes à geração F₅ de *B.tenagophila*, por julgá-los importantes para o desenvolvimento do presente trabalho.

Através da infecção de camundongos, com cercárias eliminadas pelos moluscos, foram obtidas gerações correspondentes de *S.mansoni* para cada linhagem: gerações parental (BHF₀), F₁ (BHF₁), F₂ (BHF₂), F₃ (BHF₃) e F₄ (BHF₄) e gerações parental (SJF₀), F₁ (SJF₁), F₂ (SJF₂), F₃ (SJF₃), F₄ (SJF₄) e F₅ (SJF₅).

2.2. Infecção de camundongos com cercárias de *S.mansoni*.

Os animais utilizados como hospedeiros definitivos do *S.mansoni* foram camundongos femeos (*Mus musculus*), Swiss, albinos. Estes roedores eram oriundos do Biotério do Departamento de Parasitologia da UNICAMP e, por ocasião da infecção,

tinham 30 dias de idade.

As cercárias utilizadas para infecção eram provenientes das respectivas gerações de moluscos, de maneira que ao final do experimento, dois grupos de camundongos haviam sido constituídos: animais infectados com a linhagem BH e animais infectados com a linhagem SJ.

O grupo de camundongos infectados com a linhagem BH foi composto de 5 sub-grupos de roedores:

- 1) 20 camundongos infectados com cercárias de *B.glabrata* da geração parental (BHF₀).
- 2) 19 camundongos infectados com cercárias de *B.glabrata* da geração BHF₁.
- 3) 20 camundongos infectados com cercárias de *B.glabrata* da geração BHF₂.
- 4) 27 camundongos infectados com cercárias de *B.glabrata* da geração BHF₃.
- 5) 25 camundongos infectados com cercárias de *B.glabrata* da geração BHF₄.

O grupo de camundongos infectados com a linhagem SJ foi constituído de 6 sub-grupos:

- 1) 14 camundongos infectados com cercárias originadas em *B.tenagophila* da geração parental (SJF₀).
- 2) 18 camundongos infectados com cercárias originadas em *B.tenagophila* da geração SJF₁.
- 3) 19 camundongos infectados com cercárias originadas em *B.tenagophila* da geração SJF₂.
- 4) 18 camundongos infectados com cercárias originadas em *B.tenagophila* da geração SJF₃.
- 5) 10 camundongos infectados com cercárias originadas em *B.tenagophila* da geração SJF₄.
- 6) 10 camundongos infectados com cercárias originadas em *B.tenagophila* da geração SJF₅.

Os sub-grupos de camundongos foram sendo constituídos à medida que as cercárias eram eliminadas pelos caramujos

(vide Figura 1).

Os roedores foram infectados imergindo suas caudas em tubo de ensaio contendo suspensão cercariana. Cada animal foi exposto a 100 cercárias e, ao fim de 2 horas de exposição, foi determinado o número de cercárias penetrantes, segundo técnica de Magalhães (1969).

Um terceiro grupo de camundongos, denominado grupo controle (CO), sem infecção por *S.mansoni* foi constituído.

Ao fim de 8 semanas, os roedores sobreviventes foram sacrificados por deslocamento cervical. Nesta ocasião, os animais eram necropsiados e os seguintes dados registrados: peso corporal, peso do fígado, peso do baço, número de vermes, número de granulomas hepáticos, esplenicos, intestinais, pancreaticos e pulmonares, número de ovos eliminados nas fezes e área dos granulomas hepáticos, esplenicos, pancreaticos, intestinais e pulmonares. Esses dados, juntamente com a taxa de mortalidade dos animais, foram utilizados para o estudo da infecção esquistossomica.

2.3. Verificação do peso corporal, peso do fígado e peso do baço.

Antes da infecção e por ocasião do sacrifício dos camundongos, foi verificado o peso corporal, utilizando-se balança semi-analítica.

A pesagem do fígado e do baço foi realizada em balança analítica.

2.4. Verificação do número de vermes.

Na oitava semana de infecção, os camundongos eram sacrificados e os vermes coletados através da perfusão do sistema porta-hepático, segundo técnica de Yolles e cols.(1947).

2.5. Obtenção e contagem de granulomas hepáticos.

Após a pesagem, o fígado do camundongo era homogeneizado em liquidificador, para a determinação do número de granulomas

totais, segundo técnica de Pellegrino & Brener (1956).

Além disso, um pequeno fragmento da víscera era fixado em Bouin, a fim de se determinar o número de reações granulomatosas por área de corte histológico de 7 um de espessura.

Os granulomas eram observados em microscópio óptico comum. A área do corte histológico foi delimitada copiando-se seu contorno em papel celofane diretamente colocado no *écran* de um Visopan Reichert. Com o auxílio de planímetro calculou-se a área.

2.6. Obtenção e contagem de granulomas intestinais.

Um fragmento do colo ascendente era fixado em Bouin para a realização de cortes histológicos transversais de 7 um de espessura, e o número de granulomas foi determinado em microscópio óptico comum. A área do tecido envolvida, foi calculada com planímetro conforme descrito no item anterior.

2.7. Obtenção e contagem de granulomas pulmonares, esplenicos e pancreáticos.

Fragmentos do pulmão, baço e pâncreas eram fixados em Bouin para cortes histológicos de 7 um de espessura. Contou-se o número de reações granulomatosas presentes nos cortes e determinou-se a área histológica em estudo com o auxílio de Visopan e planímetro.

2.8. Verificação da área de reação granulomatosa.

A área de reação granulomatosa em torno do ovo de *S. mansoni* foi medida para avaliação da atividade celular apresentada pelos roedores infectados.

Através de cortes histológicos e com o auxílio de ocular micrométrica Zeiss, foram medidos os diâmetros maior e menor dos granulomas. Para uma melhor delimitação da reação inflamatória, os cortes histológicos foram corados com tricrômico de Gomori. Foram medidos todos os granulomas presentes em um determinado corte histológico. Foram medidos os granulomas

que apresentavam em seu núcleo um ovo de *S.mansoni*, que comprovava a condição de que o corte estava próximo ao seu diâmetro máximo.

Dessa maneira, foram medidos granulomas presentes no baço, fígado, intestino, pâncreas e pulmão.

2.9. Verificação do número de ovos de *S.mansoni* eliminados nas fezes.

Por ocasião da necrópsia, eram coletados as fezes contidas no reto.

O número de ovos presentes na matéria fecal foi verificado pelo método de Kato (Komyia & Kobayashi, 1966).

2.10. Análise estatística dos dados.

Os cálculos estatísticos foram realizados com o emprego do computador VAX 11/785 sob VMS, utilizando o programa SAS (Statistical Analysis System).

Para a análise da taxa de infecção dos moluscos e para a taxa de mortalidade dos camundongos, foi utilizada regressão logística segundo Cox (1970).

Para as demais variáveis foram ajustados modelos lineares, que foram verificados através de extensa análise de resíduos. Quando necessário, os dados foram transformados.

O estudo estatístico resultante forneceu análises de variância e comparações entre as médias, segundo o método de Ryan-Einot-Gabriel-Welsch (Ryan, 1959; Welsch, 1977 e Gabriel, 1978).

3. Resultados

3.1. Verificação da taxa de infecção de *B.glabrata* e *B.tenagophila*, selecionadas geneticamente para o carácter susceptibilidade à infecção por *S.mansoni*.

Na tabela I estão apresentadas as taxas de infecções, verificadas em *B.glabrata*, das gerações parental (F_0), F_1 , F_2 , F_3 e F_4 submetidos à infecção por *S.mansoni* da linhagem BH.

Os resultados referentes à *B.tenagophila* das gerações parental (F_0), F_1 , F_2 , F_3 , F_4 e F_5 , submetidas à infecção por *S.mansoni* da linhagem SJ, estão apresentados na tabela II.

Os resultados da análise estatística referentes à infecção dos moluscos estão contidos nas tabelas III e IV.

Conforme o que demonstra a tabela III, a geração do molusco foi fator significativo na determinação da susceptibilidade à infecção por *S.mansoni*.

A taxa de infecção apresentada por moluscos da geração parental (F_0) - tabela IV, diferiu significativamente das taxas de infecção apresentadas pelos moluscos das gerações F_1 , F_2 , F_3 , F_4 e F_5 . Entre estas últimas gerações de moluscos, não se observou diferença significativa nas taxas de infecção.

3.2. Verificação da patogenia do *S.mansoni* em camundongos infectados com cercárias originadas das várias gerações de *B.glabrata* e *B.tenagophila*.

3.2.1. Verificação do peso corporal e do peso das vísceras dos camundongos.

Na tabela V apresentamos as médias referentes aos pesos corporal e das vísceras dos camundongos infectados por cercárias de *S.mansoni* das linhagens BH e SJ, provenientes de moluscos das gerações F_0 , F_1 , F_2 , F_3 , F_4 e F_5 . Constam também desta tabela os resultados referentes ao grupo de camundongos não submetidos à infecção pelo *S.mansoni* (grupo controle-CO). O peso corporal inicial foi determinado por ocasião da infecção, enquanto os pesos corporal final e das vísceras foi

tomado após oito semanas de observação, quando os animais eram sacrificados.

As tabelas VI, VII e VIII contêm os resultados da análise estatística com referência ao peso corporal final.

Conforme mostra a tabela VI, não se encontrou evidência de interação entre geração e infecção ou não por *S.mansoni* ($PR > F = 0,0622$).

Através da tabela VII observa-se que a média obtida para o peso corporal final no grupo controle foi significativamente maior (à nível de 5%) do que as médias obtidas para as linhagens BH e SJ. O tipo de linhagem utilizada para a infecção dos camundongos não teve influência no peso final, uma vez que a diferença entre o peso corporal final dos camundongos infectados pela linhagem BH e o peso corporal final dos camundongos infectados com a linhagem SJ, não foi significativa à nível de 5%.

Na tabela VIII, que mostra a análise das médias dos pesos corporais finais dos camundongos infectados com cercárias oriundas das várias gerações de moluscos e dos camundongos não submetidos à infecção por *S.mansoni* (CO), podemos verificar que não houve diferença significativa entre a média do peso corporal do grupo controle e a média do peso corporal dos animais infectados com a geração parental de *S.mansoni*. Nas gerações F_1 , F_2 e F_3 foram observadas as menores médias diferindo significativamente das médias obtidas na geração parental e no grupo de animais não infectados por *S.mansoni*. O peso corporal dos animais submetidos ao *S.mansoni* oriundo de moluscos da geração F_5 não apresentou diferença significativa à nível de 5% em relação ao grupo CO e F_0 .

As tabelas IX, X e XI contêm os resultados referentes à análise estatística do peso do fígado dos grupos de camundongos infectados pela linhagem BH e SJ e do grupo controle.

O peso do fígado foi anotado durante a necrópsia, após a perfusão venosa ocorrida oito semanas após o início das observações.

Como o teste para interação entre linhagem e geração não foi significante ($PR > F = 0,0800$, tabela IX), analisaram-se, inicialmente, as médias obtidas para o peso do fígado de

camundongos infectados com as linhagens BH e SJ e de camundongos não infectados com *S.mansoni* - grupo controle (CO). A infecção por *S.mansoni* determinou um aumento significativo no peso do fígado em relação ao grupo não infectado. Conforme é possível verificar pela tabela X, camundongos infectados pela linhagem BH apresentaram aumento maior do peso do fígado do que camundongos infectados com a linhagem SJ.

Na tabela XI estão apresentados os resultados referentes ao estudo do peso médio dos fígados, considerando as gerações de moluscos que deram origem às cercárias utilizadas nas infecções dos camundongos. Os menores pesos do fígado foram verificados nos grupos controle, F_2 e F_3 , enquanto os maiores valores foram obtidos nos grupos parental (F_0), F_1 , F_4 e F_5 .

Nas tabelas XII, XIII e XIV estão contidos os resultados da análise estatística referente ao peso médio do baço dos camundongos. A infecção por *S.mansoni*, quer da linhagem BH ou da linhagem SJ, determinou um aumento no peso do baço conforme se verifica na tabela XIII. Tendo em vista não haver interação significativa entre linhagem e geração (tabela XII), procedeu-se a análise do peso médio do baço, considerando a geração do *S.mansoni* que parasitava o camundongo (tabela XIV). As menores médias de peso do baço foram obtidas no grupo controle (CO) e F_2 , enquanto as maiores médias foram obtidas nas gerações F_0 , F_4 e F_5 .

3.2.2. Verificação do número de cercárias penetrantes e do número de vermes adultos.

Os resultados referentes ao número médio de cercárias penetrantes e ao número médio de esquistossomos adultos verificados em camundongos infectados com as linhagens BH e SJ estão apresentados na tabela XV.

O número de cercárias penetrantes é o obtido pela diferença entre o número de cercárias a que cada camundongo foi exposto (100 cercárias) e o número de cercárias sobrantes e que não penetraram pela cauda do roedor, após duas horas de exposição às larvas.

Na análise estatística do número de cercárias

penetrantes, os dados foram transformados elevando-se ao quadrado e então determinando-se a média.

Como a interação entre linhagem e geração foi significativa ($PR > F = 0,0083$, tabela XVI), o número de cercárias penetrantes foi analisado separadamente, considerando cada linhagem (tabelas XVII e XVIII) e cada geração (tabela XIX).

Através da tabela XVII, verifica-se que o menor número de cercárias penetrantes da linhagem BH ocorreu quando os camundongos foram submetidos a cercárias oriundas de moluscos da geração parental.

Cercárias da linhagem SJ, oriundas de moluscos da geração F_3 , apresentaram menor capacidade de penetração diferindo significativamente da média de penetração observada com cercárias originadas de moluscos F_5 . As médias de cercárias penetrantes procedentes de caramujos F_0 , F_1 , F_2 e F_4 não diferiram significativamente entre si (tabela XVIII).

O número de cercárias penetrantes foi ainda analisado, comparando-se as linhagens BH e SJ, conforme a geração do molusco na qual se originaram (tabela XIX). Com exceção da geração F_3 , as cercárias da linhagem SJ de *S.mansoni* apresentaram maior capacidade de penetração em camundongos, do que cercárias da linhagem BH mesmo considerando as várias gerações de moluscos das quais provieram.

O número de esquistossomos foi verificado por ocasião da necrópsia dos roedores, quando foram colhidos, durante a perfusão do plexo porta-mesentérico. Os vermes foram separados conforme o sexo: macho ou fêmea.

A análise estatística realizada considerou o número de vermes machos, o número de vermes fêmeos e o número total de vermes.

Na tabela XX analisou-se o número de vermes machos colhidos em camundongos infectados com a linhagem BH. Os resultados mostram que o menor número de vermes foi observado nos grupos de roedores infectados com cercárias de moluscos da geração parental (F_0), F_1 , F_2 e F_3 , enquanto o maior número de vermes machos ocorreu na geração F_4 .

A tabela XXI apresenta os dados referentes ao número de vermes fêmeos verificados em camundongos infectados com a

linhagem BH. O maior número de vermes femeos foi verificado em camundongos infectados com cercárias de moluscos da geração parental, que diferiu significativamente do número de vermes colhidos em F_1 e F_3 . Considerando o número total de vermes da linhagem BH, as médias verificadas nos grupos F_1 e F_3 foram menores do que aquelas obtidas no grupo F_4 (Tabela XXII).

A tabela XXIII contém a análise dos dados verificados com o número de vermes machos colhidos em camundongos infectados com a linhagem SJ. A menor média de vermes machos foi observada na geração parental, que diferiu significativamente das médias de vermes machos das gerações F_1 , F_2 , F_3 , F_4 e F_5 .

A tabela seguinte (XXIV) considera o número de vermes femeos da linhagem SJ. Camundongos infectados com cercárias de moluscos das gerações F_1 e F_3 apresentaram o maior número de esquistossomos femeos que diferiu significativamente do número apresentado em camundongos infectados com cercárias obtidas em F_0 , F_2 , F_4 e F_5 .

O resultado referente ao número de vermes totais da linhagem SJ, apresentado na tabela XXV, mostra que na geração F_0 foi verificado o menor número de vermes, que diferiu significativamente dos valores obtidos para F_1 , F_2 , F_3 , F_4 e F_5 .

Comparando-se as linhagens BH e SJ em relação ao número de vermes machos, verificou-se que a linhagem mineira apresentou menor número de esquistossomos nas gerações F_1 , F_2 e F_3 , sendo que não houve diferença significativa nas gerações F_0 e F_4 (tabela XXVI).

Com relação ao número de vermes femeos a linhagem BH apresentou maior número de vermes nas gerações F_0 , F_2 e F_4 , não se observando diferença significativa nas gerações F_1 e F_3 (tabela XXVII).

Camundongos infectados com vermes da linhagem SJ das gerações F_1 e F_3 apresentaram maior número de vermes totais do que camundongos infectados com a linhagem BH das mesmas gerações. Na geração F_0 , ao contrário, observou-se maior número de vermes da linhagem BH (tabela XXVIII).

3.2.3. Verificação do número de ovos de *S.mansoni* eliminados nas fezes.

Na tabela XXIX estão apresentadas as médias referentes ao número de ovos de *S.mansoni* eliminados nas fezes dos camundongos infectados com as linhagens BH e SJ. Esse dado foi colhido na 8a. semana de infecção, quando os roedores eram sacrificados.

Para a análise estatística os dados foram transformados em logaritmo (tabelas XXX, XXXI, XXXII e XXXIII). Como o teste para interação entre linhagem e geração foi significativo ($PR > F = 0,0001$, tabela XXX), os dados foram analisados separadamente por geração e por linhagem.

Através da tabela XXXI, verificou-se não haver diferença significativa entre as várias gerações em relação ao número de ovos eliminados nas fezes de camundongos infectados com a linhagem BH.

Considerando a linhagem SJ (tabela XXXII), o menor número de ovos foi verificado em camundongos infectados com a geração F_4 do *S.mansoni*.

Comparando-se as linhagens BH e SJ (tabela XXXIII) notou-se que não houve diferença significativa no número de ovos eliminados nas fezes nas gerações F_0 , F_1 e F_3 . Diferença significativa foi observada nas gerações F_2 , onde a linhagem SJ apresentou maior número de ovos do que a linhagem BH e F_4 , quando a linhagem BH apresentou maior número de ovos eliminados nas fezes.

3.2.4. Verificação do número de granulomas no baço.

O número de granulomas no baço foi verificado por área de corte histológico. As médias verificadas em cada grupo estão apresentadas na tabela XXXIV.

Para análise estatística, os dados foram transformados em logaritmos e então determinou-se a média. Como o teste para interação entre linhagem e geração foi significativo ($PR > F = 0,0038$, tabela XXXV), consideraram-se para efeito de análise, separadamente, as linhagens BH e SJ.

Nas tabelas XXXVI e XXXVII estão apresentados os resultados referentes ao número de granulomas no baço de camundongos infectados com as linhagens BH e SJ. Verificou-se que não

houve diferença significativa quanto ao número de granulomas por geração nas linhagens BH e SJ.

Os resultados comparativos entre as linhagens BH e SJ referentes ao número de granulomas no baço estão apresentados na tabela XXXVIII. Observou-se nos camundongos infectados com a linhagem BH maior número de granulomas no baço, quando as cercárias eram provenientes de moluscos da geração F_2 .

3.2.5. Verificação do número de granulomas no fígado.

O número de reações granulomatosas no fígado foi verificado através da homogenização da víscera e através de cortes histológicos. No primeiro caso, o resultado foi expresso em número total de granulomas e no segundo caso como número de granulomas por milímetro quadrado de corte histológico. A tabela XXXIX apresenta as médias do número de granulomas considerando as duas técnicas. Para o estudo estatístico, os resultados foram analisados separadamente.

Examinando-se, inicialmente, os resultados obtidos para o número total de granulomas hepáticos verificou-se interação significativa entre linhagem e geração (tabela XL, $PR > F = 0,0038$), o que induziu à análise em separado do número total de granulomas hepáticos nas linhagens BH e SJ. Através da tabela XLI verificou-se que não houve diferença significativa no número de granulomas hepáticos em camundongos infectados com *S.mansoni* BH de gerações diferentes.

Camundongos infectados com *S.mansoni*, da geração parental SJ, apresentaram o menor número de granulomas hepáticos quando comparados com camundongos infectados com cercárias provenientes de moluscos da geração F_1 (tabela XLII).

Comparando-se as duas linhagens do parasita em estudo e considerando o número total de granulomas hepáticos (tabela XLIII) foi verificado que a linhagem BH determinou maior número de reações granulomatosas no fígado nas gerações F_0 e F_4 .

Considerando, agora, o número de reações granulomatosas hepáticas determinado por área de corte histológico verificou-se, como pode ser visto pela tabela XLIV, que o teste para interação entre linhagem e geração não foi significativo

($PR > F = 0,0474$), resultado que induziu à análise em conjunto dos dados. Comparando-se as linhagens BH e SJ, verificou-se não haver diferença significativa quanto ao número de granulomas por área de corte histológico (tabela XLV). A tabela XLVI fornece os resultados do número de granulomas no fígado conforme a geração dos moluscos em que se originaram as cercárias infectantes. Camundongos infectados com *S.mansoni* da geração parental apresentaram o menor número de granulomas por área de fígado.

3.2.6. Verificação do número de granulomas no intestino.

O número de granulomas no intestino foi verificado em relação a área de corte histológico em estudo e o resultado expresso como número de granulomas por milímetro quadrado de área histológica. As médias verificadas nos camundongos infectados com as linhagens BH e SJ estão apresentadas na tabela XLVII.

Para o estudo estatístico, os dados foram transformados em raiz quadrada, procedendo-se então os cálculos cujos resultados estão apresentados nas tabelas XLVIII, XLIX e L.

Como o teste para interação entre linhagem e geração não foi significativo ($PR > F = 0,0473$, tabela XLVIII), os dados referentes ao número de granulomas intestinais das linhagens BH e SJ foram analisados conjuntamente. Como pode ser visto pela tabela XLIX, camundongos infectados com a linhagem BH apresentaram um número significativamente maior de granulomas intestinais, do que camundongos infectados com a linhagem SJ.

Comparando-se o número de granulomas intestinais verificados em roedores infectados com as diversas gerações de *S.mansoni* em estudo, foi observado (tabela L) que o número destas lesões intestinais não diferiu significativamente.

3.2.7. Verificação do número de granulomas pancreáticos.

O número de reações granulomatosas no pâncreas foi verificado pela contagem das reações em corte histológico e o resultado foi expresso como número de granulomas por

milímetro quadrado de área de tecido.

O número médio de granulomas no pâncreas de camundongos infectados pelas linhagens BH e SJ de *S.mansoni* está apresentado na tabela LI.

Para o estudo estatístico, os dados foram transformados em logarítmos (tabelas LII, LIII e LIV).

Como mostra a tabela LII, o teste para interação entre linhagem e geração não foi significativo ($PR > F = 0,1091$). Não foi observada diferença significativa entre o número de granulomas no pâncreas de camundongos infectados com as linhagens BH e SJ (tabela LIII).

Observando-se os resultados apresentados na tabela LIV, em que se compara o número de granulomas no pâncreas de camundongos infectados com seis gerações de *S.mansoni*, nota-se na geração parental menor número de lesões em relação à geração F_5 .

3.2.8. Verificação do número de granulomas nos pulmões.

O número de reações granulomatosas nos pulmões de camundongos infectados com *S.mansoni* foi determinado através da contagem das lesões observadas em cortes histológicos. O resultado foi expresso como número de granulomas por milímetro quadrado de corte histológico.

Na tabela LV, estão apresentados os resultados das médias observadas em camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansoni*.

Os dados, transformados em logarítmos, foram utilizados para a análise estatística apresentada nas tabelas LVI, LVII, LVIII e LIX.

A tabela LVI mostra que o teste para interação entre linhagem e geração foi significativo ($PR > F = 0,0086$), resultado que induziu a análise, separadamente, das linhagens BH e SJ.

Analisando-se os resultados da tabela LVII, verifica-se que o número de granulomas no pulmão, em camundongos infectados com a linhagem BH, foi maior na geração F_2 , quando comparado com as gerações F_0 , F_1 e F_3 .

Em camundongos infectados com *S.mansoni* da linhagem SJ, não foram observadas diferenças significativas no número de granulomas pulmonares, conforme a geração de molusco de onde provieram as cercárias infectantes (tabela LVIII).

O número de reações granulomatosas no pulmão foi maior nos camundongos infectados com a linhagem BH, quando comparado com camundongos infectados com a linhagem SJ, quando as cercárias provinham de moluscos das gerações parental e F₂ (tabela LIX).

3.2.9. Verificação da área dos granulomas no baço.

Os resultados apresentados na tabela LX referem-se ao diâmetro médio dos granulomas observados no baço de camundongos infectados com *S.mansoni* das linhagens BH e SJ.

Para análise estatística (tabelas LXI, LXII e LXIII), os diâmetros dos granulomas foram utilizados no cálculo da área de um elipsoide ($3,1415 \times \text{diâmetro } 1 \times \text{diâmetro } 2$).

Como pode ser observado na tabela LXI, interação entre geração e linhagem não foi significativa ($PR > F = 0,6741$).

Como demonstra a tabela LXII, não se observou diferença significativa entre as áreas dos granulomas esplenicos nos camundongos infectados com as linhagens BH e SJ.

Considerando as várias gerações de *S.mansoni*, pode-se verificar pela tabela LXIII, que não houve diferença significativa quanto ao tamanho do granuloma.

3.2.10. Verificação da área dos granulomas no fígado.

O diâmetro médio dos granulomas observados no fígado de camundongos infectados com *S.mansoni* das linhagens BH e SJ está apresentado na tabela LXIV.

Para a análise estatística, o granuloma formado em torno do ovo de *S.mansoni* foi considerado um elipsóide e dessa maneira teve sua área determinada (tabelas LXV, LXVI e LXVII).

Como pode ser visualizado na tabela LXV, o teste para interação entre linhagem e geração não foi significativo ($PR > F = 0,0375$).

Considerando as linhagens BH e SJ, verificou-se não haver diferença significativa entre as médias das áreas dos granulomas hepáticos (tabela LXVI).

Conforme o contido na tabela LXVII, camundongos infectados com *S.mansoni* oriundo de moluscos das gerações F_2 e F_3 , apresentaram granulomas hepáticos menores do que camundongos infectados com cercárias originadas em moluscos F_0 , F_1 e F_5 .

3.2.11. Verificação da área dos granulomas intestinais.

A tabela LXVIII mostra os diâmetros médios verificados nos granulomas intestinais de camundongos infectados com a linhagem BH e SJ de *S.mansoni*.

Como para os granulomas hepáticos e esplenicos, a análise estatística dos granulomas intestinais considerou-os como elipsóides, utilizando-se a área para efeito de cálculo (tabela LXIX, LXX e LXXI).

Como mostra a tabela LXIX, o teste para interação entre linhagem e geração não foi significativo ($PR > F = 0,0601$).

Não se observou diferença significativa entre a área dos granulomas intestinais da linhagem BH e a área dos granulomas da linhagem SJ (tabela LXX).

Os menores granulomas intestinais foram observados em camundongos infectados com *S.mansoni* da geração F_2 que diferiram significativamente do tamanho dos granulomas verificados em intestino de camundongos infectados com *S.mansoni* das gerações parental e F_1 (tabela LXXI).

3.2.12. Verificação da área dos granulomas pancreáticos.

O diâmetro médio das reações granulomatosas no pâncreas de camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansoni* está apresentado na tabela LXXII.

Para efeito de análise estatística, considerou-se a área do granuloma conforme foi realizado para as demais vísceras em estudo.

Como demonstrado na tabela LXXIII, o teste para interação entre linhagem e geração não foi significativo

(PR > F = 0,0477).

Comparando-se as linhagens BH e SJ, foi verificado, como demonstra a tabela LXXIV, que não houve diferença significativa no tamanho do granuloma pancreático.

Considerando a origem das cercárias, foi verificado como exposto na tabela LXXV, que a área dos granulomas pancreáticos em camundongos infectados com cercárias da geração parental de molusco, foi maior do que a área dos granulomas observados em camundongos infectados com cercárias originadas em moluscos, das gerações F₁, F₂, F₃, F₄ e F₅.

3.2.13. Verificação da área dos granulomas pulmonares.

Na tabela LXXVI estão apresentados os diâmetros médios dos granulomas pulmonares verificados nos camundongos infectados com *S.mansoni* das linhagens BH e SJ.

A análise estatística foi realizada considerando a área dos granulomas (tabelas LXXVII, LXXVIII e LXXIX).

Na tabela LXXVII, pode-se visualizar que o teste para interação entre linhagem e geração não foi significativo (PR > F = 0,7406).

Não se observou diferença significativa entre a área dos granulomas pulmonares dos camundongos infectados pelas linhagens BH e SJ (tabela LXXVIII).

Como demonstra a tabela LXXIX, não se verificou diferença significativa entre as áreas dos granulomas pulmonares, em camundongos infectados com cercárias oriundas das diversas gerações de moluscos.

3.2.14. Verificação das taxas de mortalidade dos camundongos.

A taxa de mortalidade referente aos camundongos do grupo controle e do grupo infectado com as linhagens BH e SJ de *S.mansoni* está apresentada na tabela LXXX.

O estudo estatístico realizado considerou os resultados dos camundongos infectados, desde que, não tenham ocorrido mortes no grupo de camundongos não submetidos à infecção pelo *S.mansoni*.

Através da tabela LXXXI, verifica-se que o teste para interação entre linhagem e geração não foi significativo (PR > > F = 0,2211).

A geração do *S.mansoni* que determinou a infecção do camundongo foi parametro significativo (0,00099) e, foi analisado separadamente como o mostrado na tabela LXXXII. Foi observado que a taxa de mortalidade apresentada por camundongos infectados com a geração parental do parasita foi menor e significativamente diferente da taxa de mortalidade observada nos grupos de camundongos infectados com *S.mansoni* das gerações F₁, F₂, F₃, F₄ e F₅.

4. Discussão

4.1. Comportamento de *B.glabrata* e *B.tenagophila*, selecionadas geneticamente para o carácter susceptibilidade à infecção por *S.mansoni* das linhagens BH e SJ.

Em 1953, Newton demonstrou que fatores genéticos e outros, como o tamanho e a idade dos moluscos e o número de miracídeos usados na exposição, exerciam influência sobre a taxa de infecção apresentada por *B.glabrata*. Através do cruzamento de linhagens de moluscos, de Porto Rico e do Brasil, caracterizadas por serem, a primeira, susceptível e a segunda, resistente à infecção, o autor demonstrou que a susceptibilidade ao *S.mansoni*, apresentada por *B.glabrata* é um carácter hereditário, sendo que vários "fatores genéticos" estão envolvidos. Segundo Richard & Merritt (1972), um complexo de "fatores genéticos" determina a susceptibilidade do molusco. Deste modo, "fatores genéticos" para a refratariedade estariam presentes mesmo em caramujos susceptíveis e "fatores genéticos" para a susceptibilidade estariam presentes mesmo em moluscos refratários à infecção esquistossomótica. Assim sendo, seria possível obter, por autofecundação, progenies de moluscos altamente susceptíveis ou altamente refratários. Santana e cols. (1978), utilizando o esquema de seleção de progenies por autofecundação, conseguiram isolar populações de *B.tenagophila* altamente susceptíveis ao *S.mansoni* da linhagem SJ. Baseados nos resultados de Newton (1953); Richards & Merritt (1972) e Santana e cols. (1978), desenvolveu-se um esquema de seleção, por autofecundação de *B.glabrata* e *B.tenagophila* susceptíveis à infecção por *S.mansoni* das linhagens BH e SJ, respectivamente. Como mostram os resultados apresentados nas tabelas I e II e a análise estatística (tabela IV) obtiveram-se progenies de moluscos com taxas crescentes de infectividade. Como pode ser observado nas tabelas e nas figuras 2 e 3, na geração F₄ houve diminuição na infectividade dos moluscos, o que é atribuível a uma possível influência do ambiente, agindo nas populações de *B.glabrata* e de *B.tenagophila*.

As taxas de infecção obtidas não alcançaram os valores observados por Santana e cols. (1978); decorrência, talvez, de terem sido incluídos nos presentes resultados, os moluscos submetidos à infecção esquistossomótica mortos durante o período de observação. Além disso, considerou-se como molusco susceptível, somente aquele que, no decorrer da pesquisa, eliminou cercárias, enquanto que Santana e cols. (1978) consideraram também como moluscos susceptíveis aqueles que apenas apresentaram esporocistos.

Diferentes taxas de infecção têm sido observadas por diferentes pesquisadores, quando submetem à infecção diferentes populações de *B.glabrata* e de *B.tenagophila* (Files & Cram, 1949; Ruiz, 1957; Paraense & Corrêa, 1963a, 1963b, 1978; Magalhães, 1969). Há porém, concordância em assinalar que *B.tenagophila* apresenta taxas de infectividade, tanto no campo como em laboratório, inferiores a *B.glabrata* (Paraense & Corrêa, 1963a, 1963b, 1978).

A seleção genética promovida por Newton (1953), Richards & Merritt (1972), Santana e cols. (1978) e agora retratado, selecionaria moluscos ajustados fisiologicamente ao parasitismo por *S.mansoni*.

No decorrer do experimento foi isolada, paralelamente à obtenção de progenies de moluscos, uma população de *S.mansoni* resultante de passagens sucessivas nos moluscos selecionados. Esse fato poderia explicar também, as taxas de infecção obtidas, mais baixas em relação às taxas verificadas por Santana e cols. (1978). Os moluscos eram adaptados a uma determinada população de *S.mansoni* (geração parental do verme). Como selecionaram-se, no decorrer do experimento, populações de *S.mansoni*, a constituição genética da geração inicial do trematódeo deverá ter sofrido modificações decorrentes de pressões seletivas. Segundo Fredsen (1979), pouco se tem discutido sobre a pressão da seleção exercida pela utilização constante de uma determinada espécie de hospedeiro vertebrado e invertebrado ou, mesmo, quanto às pressões provenientes das condições de laboratório, que atuariam no comportamento do *S.mansoni*. Esta pressão seletiva parece ter sido demonstrada por Conceição & Coura (1983), que observaram comportamento diferente

de *B. glabrata*, quando submetida a amostras de *S. mansoni* isoladas de pacientes com diferentes formas clínicas de esquistossomose. Além das pressões seletivas, estas observações parecem confirmar o papel da constituição genética e da biologia do parasita e do vetor no desenvolvimento do quadro patológico da esquistossomose.

Tendo em vista atingir objetivos do trabalho, obtiveram-se populações de *B. glabrata* e *B. tenagophila* com crescentes taxas de susceptibilidade à infecção por *S. mansoni* e que certamente, a nível tissular, apresentaram uma decrescente reação amebocitária ao desenvolvimento dos esporocistos, como foi sobejamente demonstrado por Newton (1952); Coelho (1962); Sullivan e cols. (1981) e Guaraldo e cols. (1981) ao examinarem cortes histológicos de moluscos resistentes e susceptíveis à infecção por *S. mansoni*.

4.2. Comportamento dos pesos corporal e das vísceras dos camundongos submetidos à infecção por cercárias de moluscos selecionados.

A verificação do peso do fígado e do baço dos camundongos infectados com *S. mansoni* é um critério de avaliação do desenvolvimento da hepatomegalia e da esplenomegalia também, comumente observadas em pacientes humanos.

Warren (1967), estudando a esquistossomose em camundongos infectados com as linhagens de Porto Rico, Brasil, Egito e Tanzania, verificou esplenomegalia significativa mesmo nos animais infectados com um par de vermes. Hepatomegalia foi observada em todos os animais, exceto naqueles infectados com a linhagem egípcia. A linhagem brasileira e a portorriquenha induziram maior aumento do fígado, que foi acompanhado, no caso da linhagem brasileira, por fibrose acentuada. A linhagem egípcia induziu um aumento menor no fígado, apresentando também menores granulomas. Em estudo, quantitativo, realizado através de autópsias de indivíduos infectados, Cheever (1968) verificou que, mesmo quando os pesos do fígado e do baço não estavam aumentados, a fibrose de Symmers estava presente.

O aumento do peso do fígado e do baço foi verificado por

Powers & Cheever (1972), ao estudar o desenvolvimento do *S. mansoni* de várias linhagens em macacos.

Segundo observações de Magalhães e cols. (1975), camundongos infectados com *S. mansoni* das linhagens BH e SJ apresentaram fígado maior em relação aos camundongos não infectados pelo trematódeo.

Conforme o verificado por Andrade (1962), a esplenomegalia observada em camundongos esquistossomóticos é consequência da hiperplasia das células do sistema reticuloendotelial, e da congestão venosa que aparece tardiamente e se manifesta pela dilatação dos seios venosos, com hiperplasia e hipertrofia da trama reticular.

Os resultados apresentados nas tabelas X e XIII, referentes aos pesos do fígado e do baço dos camundongos infectados, mostram a ocorrência de hepatomegalia e esplenomegalia, incidindo de maneira mais acentuada nos animais infectados com linhagem BH.

Os mecanismos imunológicos que envolvem a participação das células T está, de certo modo, relacionada com os pesos do fígado e do baço de camundongos infectados, uma vez que, em camundongos congenitamente atímicos e submetidos à infecção esquistossomótica, os pesos dessas vísceras são menores do que aqueles verificados em camundongos que apresentam timo ou que tiveram o timo reconstituído através de enxerto (Phillips e cols., 1977).

O ovo do trematódeo desempenha papel fundamental no desenvolvimento da hepatomegalia e da esplenomegalia esquistossomótica; nas infecções unissexuais observa-se apenas discreto aumento do fígado e do baço (Zanotti e cols., 1983).

Como é sabido a esquistossomose hepatosplenica está relacionada com a resposta imunológica granulomatosa, mediada por células T, observada em torno do ovo de *S. mansoni* depositado no fígado. Em consequência das inúmeras reações granulomatosas no fígado, o funcionamento do órgão se altera, ocorrendo o aparecimento de hipertensão portal e surgimento de circulação colateral.

Camundongos destituídos de timo, timectomizados ou tratados com drogas imunossupressoras ou soro anti-linfócito

(Domingo e cols., 1967; Domingo & Warren, 1967, 1968; Byram & Lichtenberg, 1977; Phillips e cols., 1977; Phillips e cols., 1980) e infectados com *S.mansoni*, apresentam redução no tamanho do granuloma. Segundo Phillips e cols., 1977, acompanhando o tamanho reduzido do granuloma observado nos animais destituídos de timo, observa-se também diminuição da pressão portal.

Menores valores dos pesos do fígado e do baço foram observados nesta pesquisa, quando os camundongos foram infectados com cercárias de *S.mansoni*, oriundas de moluscos das gerações F₁, F₂ e F₃ (tabelas XI e XIV). Pesos menores para as vísceras foram observados em camundongos cuja infecção foi realizada com cercárias oriundas dos moluscos que alcançaram as mais altas taxas de infecção, conforme mostram as figuras 6, 7, 8 e 9. Paralelamente, os menores diâmetros médios dos granulomas hepáticos e esplenicos foram observados nos camundongos infectados com cercárias de moluscos das gerações F₂ e F₃ (Figuras 14, 15, 16 e 17).

Segundo Kloetzel (1969), o aumento nos pesos do fígado e do baço independem da carga de ovos e dos granulomas depositados no fígado. Corroborando esta observação, é a verificação, em camundongos infectados com cercárias originadas em moluscos das gerações F₁, F₂ e F₃, dos mais altos números de granulomas por área de tecido hepático.

DeWitt & Warren (1959) e Cheever (1965) referem que há relação entre a hipertensão portal e o tamanho das reações granulomatosas. Com base nessas observações, é de se supor que os menores pesos do fígado e do baço, neste trabalho verificados em camundongos infectados com cercárias oriundas de moluscos mais susceptíveis, parecem ser consequência do menor tamanho dos granulomas no parênquima hepático, o que de alguma forma acarretaria uma menor hipertensão portal e consequentemente, menor congestão venosa.

O peso corporal dos camundongos infectados, quando comparado com peso dos animais sadios constitui parametro importante no quadro da esquistossomose, no hospedeiro vertebrado. Conforme o apresentado na tabela VII, a infecção esquistossomótica provocou peso corporal menor do que o de camundongos

sadios. Camundongos infectados com cercárias de moluscos das gerações F_1 , F_2 e F_3 (tabela VIII) apresentaram um aumento no peso corporal ao fim da 8a. semana de infecção, significativamente menor do observado no grupo controle. Conforme mostram as figuras 4 e 5, a susceptibilidade maior do molusco à infecção esquistossomótica acarretou menor crescimento ponderal do hospedeiro definitivo durante a evolução do parasita em seu organismo.

4.3. Capacidade de penetração das cercárias e carga parasitária recuperada nos camundongos infectados.

Os mecanismos que participam na penetração das cercárias constituem assunto de alta complexidade: estas larvas em curto espaço de tempo, mudam de ambiente, emergindo do molusco em que se desenvolvem, para o meio aquático e, em seguida, para os tecidos do hospedeiro vertebrado. A duração deste período de transição pode variar de alguns minutos a poucas horas; alterações morfológicas e fisiológicas ocorrem rapidamente, nesse interim, as cercárias estão adaptadas para enfrentar ambientes tão diferentes. O ambiente fornecido pelo organismo do hospedeiro vertebrado é dinamicamente ativo, apresentando reações à presença das larvas, de modo a estabelecer-se o início do relacionamento que irá perdurar durante todo o parasitismo.

Segundo Miller & Wilson (1978) a pele do camundongo constitui uma barreira intransponível para 60 a 70% das cercárias de *S. mansoni*.

Magalhães & Carvalho (1969) e, posteriormente, Lemos Neto & cols. (1978) verificaram que cercárias da linhagem BH apresentavam maior capacidade de penetração que cercárias da linhagem SJ.

Contrastando com esses resultados, neste trabalho verificou-se que cercárias da linhagem BH apresentaram menor capacidade de penetração no tegumento de camundongos, do que cercárias da linhagem SJ, quando provinham de moluscos das gerações F_0 , F_1 , F_2 e F_4 (tabela XIX).

Comparando os resultados da presente investigação com os

dos citados autores, embora tenha sido utilizado idêntico critério para avaliar a penetração das cercárias e manejado as mesmas espécies de moluscos e camundongos, há que considerar um espaço de tempo de dez anos.

Observando-se as figuras 10 e 11 e considerando os resultados dos cálculos de significância apresentados nas tabelas XVII e XVIII, pode-se verificar que, conforme a geração do molusco, observa-se comportamentos diferentes com relação às linhagens. Podemos afirmar, no caso da linhagem BH, que a maior susceptibilidade da *B.glabrata* determinou maior capacidade de penetração das cercárias. Para a linhagem SJ, não é possível a mesma observação, uma vez que não se observaram diferenças significativas entre as diversas gerações de moluscos.

Na capacidade de penetração das cercárias, o trinômio constituído pelo molusco, no qual as cercárias se desenvolvem, pelas próprias cercárias e pelo hospedeiro tem de ser considerado.

Como os hospedeiros definitivos utilizados no experimento foram de uma única espécie, linhagem e idade, devem ser apreciadas as modificações ocorridas nos moluscos, em virtude da seleção genética e possíveis alterações no comportamento das cercárias, mesmo admitindo ser possível a existência de variações intra-específicas no hospedeiro vertebrado, influenciando na capacidade de penetração da larva.

Newton (1952); Kassim & Richards (1979); Guaraldo & cols. (1981) e Sullivan & Richards (1981) verificaram que reações teciduais, envolvendo células amebocitárias, impedem ou dificultam o desenvolvimento dos esporocistos em moluscos pouco susceptíveis. Quando os moluscos são susceptíveis à infecção esquistossomótica, as reações amebocitárias são discretas e por vezes imperceptíveis e os esporocistos desenvolvem-se com vigor. Aventou-se a hipótese de que as cercárias originadas em moluscos mais susceptíveis teriam maior vigor e capacidade de penetração no hospedeiro vertebrado. Para a linhagem BH, os atuais resultados confirmaram a hipótese.

Nas infecções por helmintos a carga parasitária está relacionada com a gravidade da doença no hospedeiro. Em se tratando do *S.mansoni* o número de vermes presentes no hospedeiro

é de importância relativa, desde que a patogenese das infecções por *S.mansoni*, está mais diretamente relacionada com a presença de reações granulomatosas em torno do ovo do parasita. Saoud (1966), estudando o desenvolvimento de várias linhagens geográficas de *S.mansoni*, verificou que a linhagem egípcia era menos patogênica apesar do grande número de vermes observado nos camundongos.

Magalhães & Carvalho (1969a, 1973, 1976), estudando o desenvolvimento das linhagens BH e SJ de *S.mansoni* em camundongos, verificaram que, apesar do número de vermes não diferir entre uma linhagem e outra, a linhagem BH é mais patogênica por dar origem a maior número de granulomas hepáticos.

Analisando os presentes resultados (tabela XXVIII) nota-se que a linhagem SJ apresentou maior carga parasitária nas gerações F₁ e F₃. A linhagem BH produziu número significativamente maior de vermes, quando as cercárias provinham de moluscos da geração parental.

Considerando o número de vermes totais relacionados com a susceptibilidade dos moluscos que deram origem às cercárias, foram obtidos resultados contraditórios para a linhagem BH e SJ. Na linhagem SJ, verificou-se maior número de esquistossomos nos grupos de roedores infectados com cercárias de moluscos mais susceptíveis. Na linhagem BH não se evidenciou uma tendência ao aumento do número de vermes, quando as infecções foram produzidas por cercárias oriundas de moluscos mais susceptíveis (tabelas XXII e XXV).

É de crer que este fato seja decorrente do maior aumento de susceptibilidade obtida pela seleção de *B.tenagophila*. Na realidade, no caso da população de *B.glabrata*, utilizaram-se moluscos que apresentavam elevado grau de susceptibilidade à infecção, quando comparada com *B.tenagophila*. A pequena variação entre as gerações de *B.glabrata* deve corresponder a uma variação normal, observada no decurso das gerações.

4.4. Número de reações granulomatosas e número de ovos de *S.mansoni* eliminados nas fezes.

Conforme foi verificado por Cheever (1968) e Cheever e

cols. (1977), o número de ovos nas fezes, assim como, o número de ovos nos tecidos humanos está linearmente relacionado com o número de vermes femeos que são recuperados. No caso da esquistossomose mansônica no homem parece haver uma relação entre a deposição de ovos, sua destruição pela reação granulomatosa e eliminação de ovos pelas fezes do hospedeiro (Cheever e cols., 1977).

Para vários autores, a principal diferença observada entre os animais infectados com diversas linhagens de *S.mansoni* é a variação na densidade e na distribuição de ovos nos tecidos (Saoud, 1966; Anderson & Cheever, 1972; Powers & Cheever, 1972; Kassim e cols., 1979).

Apesar da afirmação de que a patogenese da esquistossomose mansônica é principalmente determinada pela densidade dos ovos nos tecidos, Saoud (1966) não evidenciou relação entre o número de ovos produzidos e a virulência do parasita, sugerindo que a ampla distribuição de ovos nos vários órgãos poderia estar mais relacionada com a maior virulência.

No presente experimento diferenças foram observadas no número de ovos de *S.mansoni* eliminados nas fezes. Na maior parte dos grupos de camundongos, o número de ovos eliminados pelos esquistossomos das linhagens SJ e BH foi aproximadamente igual, havendo diferença significativa somente nos grupos F₂ e F₄ (tabela XXXIII). Na linhagem SJ, houve estreita correlação entre as taxas de infecção dos moluscos das diversas gerações e o número de ovos eliminados com as fezes (Figura 13).

Se grande parte dos ovos produzidos por *S.mansoni* consegue atravessar a parede intestinal, também grande número deles fica retido nos tecidos, em decorrência das reações granulomatosas. A intensidade de tais ocorrências, certamente influi no desenvolvimento da doença e mesmo na sobrevivência do hospedeiro, uma vez que maior número de órgãos tem suas funções comprometidas.

Como já foi salientado anteriormente, o número de granulomas é geralmente maior nos camundongos infectados com a linhagem BH (Magalhães & Carvalho, 1976). Os dados deste trabalho confirmam aqueles achados, sendo que uma maior diferença entre as linhagens BH e SJ foi verificada ao nível do fígado,

intestino e pulmão. Entretanto, ao nível do pâncreas verificou-se um maior número de granulomas da linhagem SJ.

Considerando o número de granulomas hepáticos verificado por área tecidual, diferença significativa não foi observada entre as linhagens BH e SJ, notando-se entretanto, que a maior susceptibilidade dos moluscos das gerações F_1 , F_2 , F_3 e F_4 corresponde um maior número de granulomas hepáticos nas duas linhagens (tabela XLVI).

Doenhoff e cols. (1979); Doenhoff e cols. (1981; Dunne e cols. (1983) e Doenhoff e cols. (1986) verificaram que, embora a densidade dos ovos nos tecidos não estivesse alterada, camundongos destituídos de células T apresentavam não só menores reações granulomatosas, como tinham menor eliminação de ovos nas fezes. A administração de soro imune de animal com infecção crônica restaurava em parte a eliminação de ovos pelas fezes. O tamanho do granuloma poderia representar a extensão da reação inflamatória no intestino e os produtos tóxicos e líticos, gerados pelo foco inflamatório nas venulas intestinais, poderiam facilitar a saída do ovo do vaso sanguíneo e sua passagem da parede intestinal, para a luz do órgão.

Segundo Doenhoff e cols. (1986) existe uma significativa correlação numérica entre o diâmetro dos granulomas hepáticos e o número de ovos que são eliminados com as fezes, sendo ambos estes processos célula mediados. Numa fase mais adiantada da infecção esquistossomótica, observa-se redução ou modulação na reação granulomatosa e o processo de eliminação de ovos poderia, neste caso, ser controlado pela resposta imune humoral. Em animais imunocompetentes, trombos inflamatórios podem ser formados, intravascularmente, em torno dos ovos e esse fato poderia auxiliar a ruptura do endotélio vascular e permitir a penetração do ovo no tecido intestinal circunjacente.

A mediação celular que modulou o granuloma no intestino dos roedores infectados pela linhagem SJ, não terá interferido na eliminação de ovos pelos camundongos parasitados por esta linhagem, observando-se maior eliminação de ovos com fezes nos camundongos infectados por cercárias originadas em moluscos mais susceptíveis. Poder-se-ia pensar, também, que uma

discreta reação granulomatosa fosse insuficiente para reter os ovos na parede intestinal.

Com efeito achamos que numa primeira fase, os granulomas retêm os ovos ao nível da parede intestinal. Numa segunda fase, o processo inflamatório intenso, a necrose e a destruição dos tecidos facilitariam a eliminação de ovos (figuras 13 e 19).

Na linhagem BH, a modulação dos granulomas intestinais foi mais acentuada, principalmente nos animais infectados com cercárias da geração F₂, coincidindo com menor eliminação de ovos nas fezes (figuras 12 e 18).

Nota-se portanto, que, na linhagem SJ, em camundongos infectados com cercárias de moluscos mais susceptíveis, maior número de ovos conseguiu atravessar a parede intestinal, enquanto na linhagem BH a susceptibilidade do molusco implicou em menor número de ovos eliminados nas fezes.

4.5. Tamanho das reações granulomatosas.

Passados tantos anos da descoberta do parasita e da descrição da doença, ainda é assunto controvertido o mecanismo da reação inflamatória que envolve o ovo de *S.mansoni*. Esta lesão parece ser a principal causa da enfermidade, uma vez que apenas discretas manifestações patológicas são observadas em infecções causadas por um único sexo do trematódeo (Zanotti e cols., 1983).

O processo granulomatoso é entendido como uma tentativa do hospedeiro para controlar a distribuição de substâncias antigênicas e restringi-los ao local de deposição, onde seriam desnaturados e metabolizados. A duração e o tamanho do granuloma seriam proporcionais à persistência do material do ovo na lesão e a capacidade de destruição dos antígenos por parte das células do hospedeiro (Lichtenberg, 1962, 1964).

A reação granulomatosa em torno do ovo de *S.mansoni* é específica e considerada como uma manifestação de hipersensibilidade retardada, cuja sensibilização pode ser obtida pela transferência de células do baço ou de linfonodo de animais previamente infectados com *S.mansoni* (Warren e cols., 1967).

Domingo & Warren (1968) verificaram notável diminuição na reação granulomatosa, quando a infecção esquistossomótica avançava para a fase crônica. A diminuição do tamanho do granuloma seria uma forma de desensibilização endógena, relacionada com a constante e elevada produção de Ags do ovo. Segundo estes autores, essa modulação do granuloma poderia ser benéfica para o hospedeiro, pois os tecidos seriam destruídos em menor extensão, a formação do tecido fibroso seria menos intensa e ainda os Ags seriam sequestrados e destruídos mais rapidamente.

Apesar destes efeitos salutares, decorrentes da modulação da lesão esquistossomótica, aventados por Domingo & Warren (1968); Buchanan e cols. (1973) sugeriram que, em decorrência da supressão da resposta imune celular, uma doença sistêmica fatal poderia estar se desenvolvendo. Estes últimos autores verificaram na fase mais avançada da doença, que os ovos são circundados por uma zona de necrose liquefativa, contendo restos celulares e neutrófilos fragmentados. As lesões hepáticas podem então, ser contaminadas por bactérias, promovendo infecções sistêmicas, toxemia e septicemia. Segundo os mesmos autores, o organismo do hospedeiro, uma vez apresentando incapacidade de montar uma resposta imune mediada por células, torna-se indefeso contra as atividades enzimáticas e fosfolípidicas dos ovos de *S.mansoni*. O granuloma teria então, o papel de sequestrar e destruir o material difusível pelo ovo.

A participação de células T e a caracterização de subpopulações de linfócitos que atuam modulando a resposta imune granulomatosa foi evidenciada por Chensue & Boros (1979); Chensue e cols. (1980).

O envolvimento de um segundo mecanismo, agora humoral, mediado por Ac, cuja ação seria neutralizar os produtos hepatotóxicos do ovo, foi sugerido por vários autores (Buchanan e cols., 1973; Boros e cols., 1975; Colley, 1975; Brito e cols., 1983).

Phillips e cols. (1977) e Phillips e cols. (1980) salientaram que a patogenicidade na esquistossomose, avaliada pelo peso das vísceras, pressão portal e tamanho dos granulomas está relacionada com a atividade dos linfócitos T.

Neste experimento, mediu-se o tamanho da reação granulomatosa por ocasião da oitava semana de infecção.

Não se observou diferença significativa no tamanho dos granulomas das linhagens BH e SJ, em todas as vísceras estudadas. Considerando os granulomas hepáticos, verificou-se que os granulomas de camundongos infectados com cercárias de moluscos mais susceptíveis eram menores (figuras 16 e 17). Resultados semelhantes foram observados quando foi feito o exame dos granulomas do baço e do intestino (figuras 14, 15, 18 e 19). A infecção com cercárias originadas de moluscos mais susceptíveis, poderia implicar numa apresentação mais rápida dos Ags do ovo responsáveis pela reação granulomatosa e por sua rápida modulação. Deste modo, na oitava semana de infecção, camundongos infectados com *S.mansoni* de moluscos mais susceptíveis, poderiam apresentar modulação da reação granulomatosa mais precoce.

4.6. Mortalidade dos camundongos.

A mortalidade verificada nos animais infectados com *S.mansoni* é sobretudo uma consequência da presença dos ovos do parasita no organismo do hospedeiro (Zanotti e cols., 1983).

Não obstante o tamanho da reação granulomatosa estar diminuído, a pressão portal estar reduzida e ser menor o tamanho do fígado e do baço em camundongos destituídos de linfócitos T, lesões hepatocelulares causadas por ação tóxica de produtos dos ovos e maior susceptibilidade a outros agentes infecciosos podem explicar a menor sobrevivência dos animais.

Como está bem demonstrado nas figuras 20 e 21 a maior susceptibilidade de *B.glabrata* e *B.tenagophila*, corresponde uma menor sobrevivência dos camundongos infectados. A maior nocividade da infecção esquistossomótica no hospedeiro vertebrado parece ter estreita relação com a reação granulomatosa em seus tecidos, uma vez que a maior mortalidade observada em camundongos corresponde a uma menor reação imune celular em torno do ovo do parasita.

Os resultados obtidos no decorrer do experimento fazem crer que a maior adaptação do parasita ao hospedeiro

intermediário, traduzida pelas taxas mais altas de susceptibilidade apresentadas pelos moluscos das gerações F_1 , F_2 e F_3 , ao *S.mansoni*, pode levar a um comportamento diferente deste mesmo parasita, quando desenvolve seu ciclo biológico no hospedeiro definitivo. Saoud (1966) aventou esta hipótese, como plausível para explicar as diferenças de infectividade e patogenicidade de diferentes linhagens de *S.mansoni*.

Abreviações utilizadas nas tabelas:

ADGB = área dos granulomas do baço.

ADGFIG = área dos granulomas do fígado.

ADGIN = área dos granulomas do intestino.

ADGP = área dos granulomas do pâncreas.

ADGPUL = área dos granulomas do pulmão.

CO = grupo controle.

CV = coeficiente de variação.

GER = geração

GER * LINH = interação entre linhagem e geração.

GL = grau de liberdade

LINH = linhagem.

LNGB = logaritmo do número de granulomas no baço.

LNHG = logaritmo do número de granulomas hepáticos totais.

LNO = logaritmo do número de ovos.

LNGP = logaritmo do número de granulomas no pâncreas.

LNGPUL = logaritmo do número de granulomas no pulmão.

N = número de observações.

NGFIG = número de granulomas no fígado.

NNCERP = número de cercárias penetrantes ao quadrado.

PB = peso do baço.

PF = peso corporal final.

PFIG = peso do fígado.

PR = probabilidade.

PROB = probabilidade.

QM = quadrado médio.

RNGIN = raiz quadrada do número de granulomas no intestino.

SQ = soma dos quadrados.

Tabela I - Taxa de infecção das gerações de *B. glabrata* submetidas à infecção pelas respectivas gerações de *S. mansoni* da linhagem BH.

Geração de <i>B. glabrata</i>	Geração do <i>S. mansoni</i>	Nº de moluscos examinados	Nº de moluscos que eliminaram cercárias	Taxa de infecção %
F ₀	F ₀	50	22	44
F ₁	F ₁	29	20	69
F ₂	F ₂	66	48	73
F ₃	F ₃	19	14	74
F ₄	F ₄	20	12	60

Tabela II - Taxa de infecção das gerações de *B. tenagophila* submetidas à infecção pelas respectivas gerações de *S. mansoni* da linhagem SJ.

Geração de <i>B. tenagophila</i>	Geração do <i>S. mansoni</i>	Nº de moluscos examinados	Nº de moluscos que eliminaram cercárias	Taxa de infecção %
F ₀	F ₀	59	9	15
F ₁	F ₁	72	35	49
F ₂	F ₂	47	28	60
F ₃	F ₃	52	35	67
F ₄	F ₄	27	7	26
F ₅	F ₅	24	11	46

Tabela III - Análise de variância dos dados obtidos com a infecção de *B. glabrata* e *B. tenagophila*.

Fonte	GL	Qui-quadrado	PROB
INTERCEPTO	1	1,95	0,1626
GER	5	42,09	0,0001
LINH	1	5,28	0,0216
GER * LINH	4*	3,87	0,4235

* parametro com uma ou mais singularidade, isto é, parâmetros redundantes.

Tabela IV - Análise individual dos parâmetros referentes à infecção de *B. glabrata* e *B. tenagophila*.

Efeito	Parâmetro	Estimado	Erro- Padrão	Qui- Quadrado	PROB
INTERCEPTO	1	0,414753	0,297054	1,95	0,1626
GER	(F ₀ -F ₅) 2	-1,3927	0,345625	16,24	0,0001
	(F ₁ -F ₅) 3	-0,043284	0,3649	0,01	0,9056
	(F ₂ -F ₅) 4	0,269544	0,338675	0,63	0,4261
	(F ₃ -F ₅) 5	0,461124	0,404204	1,30	0,2539
	(F ₄ -F ₅) 6	-0,736931	0,385562	3,65	0,0560
LINH	BH - SJ 7	0,727644	0,316698	5,28	0,0216
GER * LINH	8	-0,0091745	0,391612	0,00	0,9813
	9	-0,300605	0,393033	0,58	0,4444
	10	-0,431112	0,37614	1,31	0,2517
	11	-0,573901	0,435894	1,73	0,1880
	12

Tabela V - Peso corporal médio e peso médio do fígado e do baço de camundongos submetidos ou não à infecção por *S.mansonii*.

Grupos	Geração	Peso Corporal		Peso do Fígado (g)	Peso do Baço (g)
		Inicial (g)	Final (g)		
BH	F ₀	18,85 ± 0,85	29,13 ± 2,36	2,7835 ± 0,42	0,6077 ± 0,17
	F ₁	17,61 ± 0,70	25,25 ± 4,26	2,1452 ± 0,55	0,4110 ± 0,15
	F ₂	17,24 ± 0,78	20,02 ± 2,92	1,6278 ± 0,38	0,2765 ± 0,09
	F ₃	17,42 ± 0,92	22,20 ± 3,58	2,1391 ± 0,57	0,3717 ± 0,15
	F ₄	17,01 ± 0,83	23,83 ± 4,45	2,3403 ± 0,61	0,4860 ± 0,18
SJ	F ₀	18,27 ± 0,96	26,39 ± 2,00	2,1359 ± 0,34	0,3809 ± 0,12
	F ₁	17,33 ± 0,86	22,94 ± 4,78	1,9259 ± 0,60	0,3313 ± 0,16
	F ₂	17,48 ± 0,84	21,30 ± 2,54	1,6088 ± 0,30	0,2931 ± 0,10
	F ₃	17,22 ± 0,96	22,04 ± 2,56	1,6012 ± 0,34	0,2859 ± 0,17
	F ₄	17,95 ± 0,84	25,83 ± 2,04	2,2383 ± 0,33	0,3816 ± 0,17
	F ₅	17,56 ± 0,76	27,79 ± 1,69	2,2971 ± 0,31	0,5571 ± 0,15
Controle	-	18,30 ± 1,27	29,25 ± 3,23	1,5461 ± 0,20	0,1889 ± 0,04

Tabela VI - Análise estatística referente ao peso corporal final dos camundongos infectados com *S.mansonii* das linhagens BH e SJ e dos camundongos sem infecção pelo tre matódeo.

Fonte	GL	SQ	QM
Modelo	11	1207,65752132	109,78704739
Erro	124	1355,58349044	10,93212492
Total Corrigido	135	2563,24101176	
F Modelo = 10,04 PR > F = 0,0001			
R - Quadrado		CV	Média PF
0,471145		13,4439	24,59382353
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F PR > F
LINH	1	4,17713289	0,38 0,5376
GER	5	799,96512643	14,64 0,0001
LINH * GER	4	100,69797806	2,30 0,0622

Tabela VII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável peso corporal final dos camundongos considerando os grupos controle, BH e SJ.

Grupos	N	Média	Grupamento*
CO	10	29,2450	A
BH	67	24,4209	B
SJ	59	24,0019	B

* Médias com a mesma letra, não são significativamente diferentes à nível de 5%.

Tabela VIII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável peso corporal final dos camundongos considerando as gerações de moluscos que deram origem às cercárias infectantes.

Grupo	N	Média	Grupamento			
CO	10	29,245	A			
F ₀	29	27,995	A		B	
F ₅	5	27,786	A		B	
F ₄	18	24,718			B	C
F ₁	26	24,007			C	D
F ₃	27	22,147			C	D
F ₂	21	20,688				D

* Médias com mesma letra não diferem significativamente à nível de 5%.

Tabela IX - Análise estatística referente ao peso do fígado dos camundongos infectados com *S.mansonii* das linhagens BH e SJ e dos camundongos sem infecção pelo trematódeo.

Fonte	GL	SQ	QM
Modelo	11	19,37987604	1,76180691
Erro	24	25,87205497	0,20864560
Total corrigido	135	45,25193102	
F Modelo = 8,44 PR > F = 0,0001			
R - Quadrado		CV	Média PFIG
0,428266		22,1231	2,06470588
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F PR > F
LINH	1	2,64745745	12,69 0,0005
GER	5	11,09472432	10,63 0,0001
LINH * GER	4	1,78472169	2,14 0,0800

Tabela X - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável peso do fígado dos camundongos considerando os grupos controle (CO), BH e SJ.

Grupos	N	Média	Grupamento*
BH	67	2,2574	A
SJ	59	1,9338	B
CO	10	1,5461	C

* Médias com a mesma letra não são significativamente diferentes à nível de 5%.

Tabela XI - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável peso do fígado dos camundongos considerando as gerações de moluscos que deram origem às cercárias infectantes.

Grupo	N	Média	Grupamento		
F ₀	29	2,5155	A		
F ₅	5	2,2971	A	B	
F ₄	18	2,2950	A	B	
F ₁	26	2,0271	A	B	C
F ₃	27	1,9598		B	C
F ₂	21	1,6178			C
CO	10	1,5461			C

Tabela XII - Análise estatística referente ao peso do baço dos camundongos infectados com *S.mansoni* das linhagens BH e SJ e dos camundongos sem infecção pelo trematódeo.

Fonte	GL	SQ	QM
Modelo	11	1,82824784	0,16620435
Erro	124	2,60841986	0,02103564
Total corrigido	135	4,43666770	
F Modelo = 7,90 PR > F = 0,0001			
R - Quadrado		CV	Média PB
0,412077		37,7074	0,38463676
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F PR > F
LINH	1	0,26187541	12,45 0,0006
GER	5	0,89266853	8,49 0,0001
LINH * GER	4	0,18803805	2,23 0,0690

Tabela XIII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável peso do baço de camundongos considerando os grupos BH, SJ e CO (controle).

Grupos	N	Média	Grupamento
BH	67	0,44144	A
SJ	59	0,35331	B
CO	10	0,18892	C

Tabela XIV - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável peso do baço de camundongos considerando as gerações de moluscos que deram origem às cercárias infectantes.

Grupo	N	Média	Grupamento			
F ₅	5	0,55714	A			
F ₀	29	0,51382	A	B		
F ₄	18	0,43958	A	B	C	
F ₁	26	0,36808		B	C	
F ₃	27	0,34309			C	
F ₂	21	0,28520			C	D
CO	10	0,18892				D

Tabela XV - Número médio de cercárias penetrantes e de esquistossomos verificados nos camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansonii*.

Grupos	Geração	Nº de cercárias penetrantes			Nº de esquistossomos		
		Machos	Fêmeos	Total	Machos	Fêmeos	Total
BH	F ₀	84,15 ± 11,83	20,00 ± 8,87	36,76 ± 12,94	56,76 ± 19,01		
	F ₁	92,32 ± 4,37	21,92 ± 8,67	22,50 ± 8,37	44,42 ± 16,37		
	F ₂	93,30 ± 5,40	29,00 ± 9,81	25,90 ± 9,36	54,90 ± 15,93		
	F ₃	91,33 ± 4,73	24,61 ± 10,26	21,83 ± 9,73	46,44 ± 16,18		
	F ₄	90,04 ± 7,05	38,00 ± 13,16	28,60 ± 10,94	66,60 ± 15,48		
SJ	F ₀	95,14 ± 3,06	24,92 ± 9,77	14,67 ± 6,77	39,58 ± 7,28		
	F ₁	95,11 ± 2,68	45,07 ± 9,35	24,36 ± 7,48	69,43 ± 10,42		
	F ₂	96,63 ± 2,03	51,91 ± 14,66	15,09 ± 5,34	67,00 ± 14,93		
	F ₃	93,83 ± 4,44	44,44 ± 11,25	25,00 ± 7,83	69,44 ± 13,50		
	F ₄	96,60 ± 2,01	44,75 ± 13,09	9,25 ± 3,73	54,00 ± 14,86		
F ₅	98,20 ± 1,32	40,20 ± 10,71	15,40 ± 9,86	55,60 ± 7,57			

Tabela XVI - Análise estatística do número de cercárias penetrantes ao quadrado em camundongos expostos ao *S. mansoni* das linhagens BH e SJ.

Fonte	GL	SQ	QM	
Modelo	11	81059881,15210361	7369080,10473669	
Erro	185	168370412,06617027	910110,33549281	
Total corrigido	196	249430293,21827388		
F Modelo = 8,10 PR > F = 0,0001				
R - Quadrado		CV	Média NNCERP	
0,324980		11,0512	8632,51269036	
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F	PR > F
LINH	1	36187227,97511996	39,76	0,0001
GER	5	19655837,68237798	4,32	0,0010
LINH * GER	4	12884927,64753215	3,54	0,0083

Tabela XVII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para o número de cercárias penetrantes verificado nos camundongos expostos ao *S.mansoni* da linhagem BH.

Grupos	N	Média	Grupamento
F ₂	19	8697,0	A
F ₁	18	8594,3	A
F ₃	27	8363,3	A
F ₄	25	8154,9	A
F ₀	20	7214,2	B

Tabela XVIII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para o número de cercárias penetrantes verificado nos camundongos expostos à linhagem SJ de *S.mansoni*.

Grupo	N	Média	Grupamento	
F ₅	10	9644,8	A	
F ₄	9	9348,4	A	B
F ₂	18	9327,0	A	B
F ₀	14	9060,9	A	B
F ₁	18	9052,9	A	B
F ₃	18	8823,3	B	

Tabela XIX - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para o número de cercárias penetrantes comparando-se as linhagens BH e SJ em cada geração.

Geração	Linhagem	N	Média	Grupamento
F ₀	SJ	14	9060,9	A
	BH	20	7214,2	B
F ₁	SJ	18	9052,9	A
	BH	18	8594,3	B
F ₂	SJ	18	9327,0	A
	BH	19	8697,0	B
F ₃	SJ	18	8823,3	A
	BH	27	8363,3	A
F ₄	SJ	9	9348,4	A
	BH	25	8154,9	B

Tabela XX - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável número de vermes machos colhidos em camundongos infectados com a linhagem BH.

Geração	N	Média	Grupamento	
F ₄	10	38,000	A	
F ₂	10	29,000	A	B
F ₃	18	24,611	B	
F ₁	12	21,917	B	
F ₀	17	20,000	B	

Tabela XXI - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável número de vermes femeos colhidos em camundongos infectados com a linhagem BH.

Geração	N	Média	Grupamento	
F ₀	17	36,765	A	
F ₄	10	28,600	A	B
F ₂	10	25,900	A	B
F ₁	12	22,500		B
F ₃	18	21,833		B

Tabela XXII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável número de vermes totais colhidos em camundongos infectados com a linhagem BH.

Geração	N	Média	Grupamento	
F ₄	10	66,600	A	
F ₀	17	56,765	A	B
F ₂	10	54,900	A	B
F ₃	18	46,444		B
F ₁	12	44,417		B

Tabela XXIII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável número de vermes machos colhidos em camundongos infectados com a linhagem SJ.

Geração	N	Média	Grupamento
F ₂	11	51,909	A
F ₁	14	45,071	A
F ₄	8	44,750	A
F ₃	9	44,444	A
F ₅	5	40,200	A
F ₀	12	24,917	B

Tabela XXIV - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável número de vermes femeos colhidos em camundongos infectados com a linhagem SJ.

Geração	N	Média	Grupamento
F ₃	9	25,000	A
F ₁	14	24,357	A
F ₅	5	15,400	B
F ₂	11	15,091	B
F ₀	12	14,667	B
F ₄	8	9,250	B

Tabela XXV - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável número de vermes totais colhidos em camundongos infectados com a linhagem SJ.

Geração	N	Média	Grupamento
F ₃	9	69,444	A
F ₁	14	69,429	A
F ₂	11	67,000	A
F ₅	5	55,600	A
F ₄	8	54,000	A
F ₀	12	39,583	B

Tabela XXVI - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para o número de esquistossomos machos comparando-se as linhagens BH e SJ em cada geração.

Geração	Linhagem	N	Média	Grupamento
F ₀	BH	17	20,000	A
	SJ	12	24,917	A
F ₁	BH	12	21,917	A
	SJ	14	45,071	B
F ₂	BH	10	29,000	A
	SJ	11	51,909	B
F ₃	BH	18	24,611	A
	SJ	9	44,444	B
F ₄	BH	10	38,000	A
	SJ	8	44,750	A

Tabela XXVII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para o número de esquistossomos fêmeos comparando-se as linhagens BH e SJ em cada geração.

Geração	Linhagem	N	Média	Grupamento
F ₀	BH	17	36,765	A
	SJ	12	14,667	B
F ₁	BH	12	24,357	A
	SJ	14	22,500	A
F ₂	BH	10	25,900	A
	SJ	11	15,091	B
F ₃	BH	18	21,833	A
	SJ	9	25,000	A
F ₄	BH	10	28,600	A
	SJ	9	9,250	B

Tabela XXVIII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel-Welsch para o número total de esquistossomos colhidos em camundongos infectados com as linhagens BH e SJ em cada geração.

Geração	Linhagem	N	Média	Grupamento
F ₀	BH	17	52,765	A
	SJ	12	39,583	B
F ₁	BH	12	44,417	A
	SJ	14	69,429	B
F ₂	BH	10	54,900	A
	SJ	11	67,000	A
F ₃	BH	18	46,444	A
	SJ	9	69,444	B
F ₄	BH	10	66,600	A
	SJ	8	54,000	A

Tabela XXIX - Número médio de ovos de *S.mansoni* eliminados nas fezes de camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansoni*.

Linhagem	Geração	Nº de ovos/g de fezes
BH	F ₀	2949,50 ± 2669,33
	F ₁	2322,04 ± 2024,30
	F ₂	1509,52 ± 1385,96
	F ₃	1801,60 ± 1253,62
	F ₄	1699,65 ± 1802,05
SJ	F ₀	1750,48 ± 1408,83
	F ₁	3029,25 ± 1522,88
	F ₂	3875,55 ± 3172,76
	F ₃	3836,22 ± 3794,38
	F ₄	487,99 ± 449,12
	F ₅	1735,10 ± 1508,32

Tabela XXX - Análise estatística do logaritmo do número de ovos de *S.mansoni* eliminados nas fezes de camundongos infectados com as linhagens BH e SJ.

Fonte	GL	SQ	QM
Modelo	10	54,74718979	5,47471898
Erro	115	122,41284838	1,06445955
Total corrigido	125	177,16003816	
F Modelo = 5,14 PR > F = 0,0001			
R - Quadrado		CV	Média LNO
0,309027		14,1193	7,30722608
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F PR > F
LINH	1	0,15130002	0,14 0,7069
GER	5	30,30286758	5,69 0,0001
LINH * GER	4	28,94049913	6,80 0,0001

Tabela XXXI - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para o número de ovos de *S.mansoní* eliminados nas fezes de camundongos infectados com a linhagem BH.

Geração	N	Média	Grupamento
F ₀	17	7,6172	A
F ₁	12	7,3424	A
F ₃	17	7,3252	A
F ₄	10	7,1189	A
F ₂	9	6,7931	A

Tabela XXXII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para o número de ovos de *S.mansoni* eliminados nas fezes de camundongos infectados com a linhagem SJ.

Geração	N	Média	Grupamento
F ₃	8	7,9933	A
F ₂	11	7,9751	A
F ₁	14	7,8622	A
F ₅	5	7,1459	A
F ₀	12	7,1298	A
F ₄	8	5,1075	B

Tabela XXXIII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel-Welsch para o número de ovos eliminados pelas fezes, comparando-se as linhagens BH e SJ e considerando a geração de moluscos que deu origem às cercárias infectantes dos camundongos.

Geração	Linhagem	N	Média	Grupamento
F ₀	BH	17	7,6172	A
	SJ	12	7,1298	A
F ₁	BH	12	7,3424	A
	SJ	14	7,8622	A
F ₂	BH	9	6,7931	A
	SJ	11	7,9751	B
F ₃	BH	17	7,3252	A
	SJ	8	7,9933	A
F ₄	BH	10	7,1189	A
	SJ	8	5,1075	B

Tabela XXXIV - Número médio de granulomas no baço de camundongos infectados com a linhagem BH e SJ de *S.mansoni*.

Linhagem	Geração	Nº de granulomas esplenicos/mm ² de área de tecido
BH	F ₀	0,10 ± 0,12
	F ₁	0,11 ± 0,20
	F ₂	0,31 ± 0,31
	F ₃	0,11 ± 0,26
	F ₄	0,26 ± 0,39
SJ	F ₀	0,04 ± 0,08
	F ₁	0,20 ± 0,34
	F ₂	0,01 ± 0,02
	F ₃	0,06 ± 0,06
	F ₄	0,01 ± 0,01
	F ₅	0,02 ± 0,02

Tabela XXXV - Análise estatística da média do logaritmo do número de granulomas por milímetro quadrado de área de tecido esplênico em camundongos infectados com as linhagens BH e SJ.

Fonte	GL	SQ	QM	
Modelo	11	1,62901415	0,14809220	
Erro	111	6,91740498	0,06231896	
Total corrigido	122	8,54641914		
F Modelo = 2,38		PR > F = 0,0112		
R - Quadrado		CV	Média LNGB	
0,190608		46,7548	-0,53392957	
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F	PR > F
LINH	1	0,51910034	8,33	0,0047
GER	5	0,17651824	0,57	0,7255
GER * LINH	4	1,02633102	4,12	0,0038

Tabela XXXVI - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável logaritmo do número de granulomas no baço de camundongos infectados com a linhagem BH.

Geração	N	Média	Grupamento
F ₂	9	-0,2798	A
F ₄	10	-0,3586	A
F ₀	17	-0,5342	A
F ₃	18	-0,5461	A
F ₁	11	-0,5856	A

Tabela XXXVII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel-Welsch para a variável logaritmo do número de granulomas no baço de camundongos infectados com a linhagem SJ.

Geração	N	Média	Grupamento
F ₁	14	-0,4305	A
F ₃	9	-0,5908	A
F ₀	12	-0,6225	A
F ₅	5	-0,6467	A
F ₄	7	-0,6653	A
F ₂	10	-0,6931	A

Tabela XXXVIII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel-Welsch para a variável logaritmo do número de granulomas esplenicos considerando as linhagens BH e SJ.

Geração	Linhagem	N	Média	Grupamento
F ₀	BH	17	-0,5342	A
	SJ	12	-0,6225	A
F ₁	BH	11	-0,5856	A
	SJ	14	-0,4305	A
F ₂	BH	9	-0,2798	A
	SJ	10	-0,6931	B
F ₃	BH	18	-0,5461	A
	SJ	9	-0,5909	A
F ₄	BH	10	-0,3586	A
	SJ	7	-0,6653	A

Tabela XXXIX - Número médio de granulomas no fígado de camundongos infectados pelas linhagens BH e SJ de *S.mansonii*.

Linhagem	Geração	Nº de granulomas hepáticos	
		Nº de granulomas totais*	Nº de granulomas/mm ² de corte histológico
BH	F ₀	5853,79 ± 2051,26	1,60 ± 0,46
	F ₁	7293,70 ± 3517,02	1,82 ± 0,65
	F ₂	5444,45 ± 1403,73	3,19 ± 2,87
	F ₃	5895,52 ± 1941,47	2,27 ± 0,84
	F ₄	7977,64 ± 3033,14	2,43 ± 0,47
SJ	F ₀	3692,64 ± 1151,23	1,08 ± 0,41
	F ₁	6583,01 ± 1871,36	2,29 ± 0,51
	F ₂	4227,15 ± 1518,47	1,88 ± 0,78
	F ₃	4952,83 ± 1580,55	2,30 ± 0,82
	F ₄	3705,05 ± 1301,56	1,62 ± 0,62
	F ₅	5679,63 ± 1463,27	1,80 ± 0,42

* Número de granulomas determinado após a liquidação do fígado.

Tabela XL - Análise estatística do número de granulomas hepáticos totais verificado em camundongos infectados com as linhagens BH e SJ.

Fonte	GL	SQ	QM	
Modelo	11	176151209,69013305	16013746,33546664	
Erro	113	366269357,19298421	3241321,74507066	
Total corrigido	124	542420566,88311725		
F Modelo = 4,94 PR > F = 0,0001				
R - Quadrado		CV	Média NGH	
0,324750		32,3814	5559,88784	
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F	PR > F
LINH	1	77626993,43822	23,95	0,0001
GER	5	48126247,77334	2,97	0,0148
LINH * GER	4	53286312,87312	4,11	0,0038

Tabela XLI - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável número de granulomas hepáticas totais em camundongos infectados com a linhagem BH.

Geração	N	Média	Grupamento
F ₄	10	7977,6	A
F ₁	12	7293,7	A
F ₃	18	5895,5	A
F ₀	17	5853,8	A
F ₂	10	5444,4	A

Tabela XLII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável número de granulomas hepáticos totais em camundongos infectados com a linhagem SJ.

Geração	N	Média	Grupamento	
F ₁	14	6583,0	A	
F ₅	5	5679,6	A	B
F ₃	9	4952,8	A	B
F ₂	11	4227,2		B
F ₄	8	3705,1		B
F ₀	12	3692,6		B

Tabela XLIII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável número de granulomas hepáticos totais comparando-se as linhagens BH e SJ.

Geração	Linhagem	N	Média	Grupamento
F ₀	BH	17	5853,8	A
	SJ	12	3692,6	B
F ₁	BH	12	7293,7	A
	SJ	14	6583,0	A
F ₂	BH	10	5444,4	A
	SJ	11	4227,2	A
F ₃	BH	18	5895,5	A
	SJ	9	4952,8	A
F ₄	BH	10	7977,6	A
	SJ	8	3705,1	B

Tabela XLIV - Análise estatística do número de granulomas por milímetro quadrado em corte histológico de fígado de camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansonii*.

Fonte	GL	SQ	QM	
Modelo	11	23,03054997	2,09368636	
Erro	112	50,22088551	0,44840076	
Total corrigido	123	73,25143548		
F Modelo = 4,67		PR > F = 0,0001		
R - Quadrado		CV	Média NGFIG	
0,314404		34,3939	1,94693548	
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F	PR > F
LINH	1	1,69192552	3,77	0,0546
GER	5	7,46534058	3,33	0,0077
LINH * GER	4	4,46135229	2,49	0,0474

Tabela XLV - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para o número de granulomas por milímetro quadrado de corte histológico do fígado de camundongos comparando-se a linhagem BH e SJ.

Linhagem	N	Média	Grupamento
BH	65	2,0443	A
SJ	59	1,8397	A

Tabela XLVI - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para o número de granulomas por milímetro quadrado de corte histológico do fígado de camundongos infectados com as linhagens BH e SJ considerando as diferentes gerações de *S.mansoni*.

Geração	N	Média	Grupamento	
F ₃	27	2,2841	A	
F ₂	20	2,0920	A	
F ₁	26	2,0746	A	
F ₄	17	2,0512	A	
F ₅	5	1,7980	A	B
F ₀	29	1,3831	B	

Tabela XLVII - Número médio de granulomas intestinais por milímetro quadrado de corte histológico em camundongos infectados com as linhagens BH e SJ.

Linhagem	Geração	Nº de granulomas intestinais/mm ² de corte histológico
BH	F ₀	0,86 ± 0,64
	F ₁	1,10 ± 0,78
	F ₂	1,87 ± 1,67
	F ₃	1,18 ± 0,77
	F ₄	2,16 ± 1,23
SJ	F ₀	0,75 ± 0,57
	F ₁	1,01 ± 0,59
	F ₂	0,85 ± 1,45
	F ₃	0,91 ± 1,07
	F ₄	0,34 ± 0,22
	F ₅	0,76 ± 0,85

Tabela XLVIII - Análise estatística da raiz quadrada do número de granulomas intestinais por milímetro quadrado em camundongos infectados com as linhagens BH e SJ.

Fonte	GL	SQ	QM	
Modelo	11	5,69220377	0,51747307	
Erro	113	26,17334016	0,23162248	
Total corrigido	124	31,86554393		
F Modelo = 2,23 PR > F = 0,0171				
R - Quadrado		CV	Média RNGIN	
0,178632		52,8508	0,91062377	
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F	PR > F
LINH	1	2,81202752	12,14	0,0007
GER	5	0,21222799	0,18	0,9684
LINH * GER	4	2,30577409	2,49	0,0473

Tabela XLIX - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável raiz quadrada do número de granulomas intestinais comparando-se as linhagens BH e SJ.

Linhagem	N	Média	Grupamento
BH	67	1,03261	A
SJ	58	0,76970	B

Tabela L - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável raiz quadrada do número de granulomas intestinais em camundongos infectados com diferentes gerações de *S.mansoni*.

Geração	N	Média	Grupamento
F ₄	18	1,0230	A
F ₃	27	0,9546	A
F ₁	25	0,9346	A
F ₂	21	0,8905	A
F ₀	29	0,8142	A
F ₅	5	0,7906	A

Tabela LI - Número médio de granulomas por área de corte histológico verificado em pâncreas de camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansoni*.

Linhagem	Geração	Média do Número de granulomas pancreáticos/mm ² de corte histológico
BH	F ₀	0,27 ± 0,33
	F ₁	0,25 ± 0,43
	F ₂	0,34 ± 0,54
	F ₃	0,19 ± 0,16
	F ₄	0,64 ± 0,78
SJ	F ₀	0,07 ± 0,09
	F ₁	0,40 ± 0,46
	F ₂	0,86 ± 1,09
	F ₃	0,28 ± 0,44
	F ₄	0,62 ± 0,53
	F ₅	0,65 ± 0,55

Tabela LIII - Análise estatística do logaritmo do número de granulomas no pâncreas de camundongos infectados com *S. mansoni*.
as linhagens BH e SJ de *S. mansoni*.

Fonte	GL	SQ	QM	
Modelo	11	4,91825642	0,44711422	
Erro	111	20,86631380	0,18798481	
Total corrigido	122	25,78457021		
F Modelo = 2,38 PR > F = 0,0111				
R - Quadrado		CV	Média LNCP	
0,190744		158,4910	-0,27356262	
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F	PR > F
LINH	1	0,22519036	1,20	0,2761
GER	5	3,02064021	3,21	0,0095
LINH * GER	4	1,45712834	1,94	0,1091

Tabela LIII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável logaritmo do número de granulomas no pâncreas de camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansoni*.

Linhagem	N	Média	Grupamento
SJ	58	-0,21114	A
BH	65	-0,32927	A

Tabela LIV - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável logaritmo do número de granulomas no pâncreas comparando-se as gerações de *S.mansoni* pelas quais os camundongos estavam infectados.

Geração	N	Média	Grupamento	
F ₅	5	0,0399	A	
F ₄	17	-0,0461	A	B
F ₂	20	-0,1012	A	B
F ₁	25	-0,3250	A	B
F ₃	27	-0,3802	A	B
F ₀	29	-0,4362	B	

Tabela LV - Número médio de granulomas nos pulmões de camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S. mansoni*.

Linhagem	Geração	Média do nº de granulomas pulmonares/mm ² de corte histológico
BH	F ₀	0,06 ± 0,08
	F ₁	0,10 ± 0,24
	F ₂	0,38 ± 0,58
	F ₃	0,07 ± 0,08
	F ₄	0,15 ± 0,16
SJ	F ₀	0,01 ± 0,03
	F ₁	0,06 ± 0,08
	F ₂	0
	F ₃	0,02 ± 0,05
	F ₄	0,11 ± 0,18
	F ₅	0,13 ± 0,30

Tabela LVI - Análise estatística do logaritmo do número de granulomas no pulmão de camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansoni*.

Fonte	GL	SQ	QM	
Modelo	11	1,30413381	0,11855762	
Erro	111	4,60670128	0,04150181	
Total corrigido	122	5,91083509		
F Modelo = 2,86				
PR > F = 0,0025				
R - Quadrado		CV	Média LNGPUL	
0,220634		35,4031	-0,57542935	
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F	PR > F
LINH	1	0,53753612	12,95	0,0005
GER	5	0,39858149	1,92	0,0965
LINH * GER	4	0,59587951	3,59	0,0086

Tabela LVII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável logaritmo do número de granulomas no pulmão de camundongos infectados com a linhagem BH de *S.mansoni*.

Geração	N	Média	Grupamento	
F ₂	9	-0,2821	A	
F ₄	10	-0,4527	A	B
F ₃	18	-0,5677	B	
F ₀	17	-0,5840	B	
F ₁	11	-0,6263	B	

Tabela LVIII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável logaritmo do número de granulomas no pulmão de camundongos infectados com a linhagem SJ de *S.mansoni*.

Geração	N	Média	Grupamento
F ₅	5	-0,52312	A
F ₁	14	-0,59304	A
F ₄	7	-0,60460	A
F ₃	9	-0,65116	A
F ₀	12	-0,66991	A
F ₂	10	-0,69315	A

Tabela LIX - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável logaritmo do número de granulomas no pulmão comparando-se os camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S. mansoni*.

Geração	Linhagem	N	Média	Grupamento
F ₀	BH	17	-0,58404	A
	SJ	12	-0,66991	B
F ₁	BH	11	-0,62632	A
	SJ	14	-0,59304	A
F ₂	BH	9	-0,28210	A
	SJ	10	-0,69310	B
F ₃	BH	18	-0,56771	A
	SJ	9	-0,65116	A
F ₄	BH	10	-0,45272	A
	SJ	7	-0,60460	A

Tabela LX - Diâmetro médio dos granulomas observados no baço de camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansoni*.

Linhagem	Geração	Diâmetro médio dos granulomas no baço (mm)
BH	F ₀	0,26 ± 0,05
	F ₁	0,24 ± 0,08
	F ₂	0,20 ± 0,04
	F ₃	0,22 ± 0,05
	F ₄	0,24 ± 0,05
SJ	F ₀	0,31 ± 0,09
	F ₁	0,24 ± 0,05
	* F ₂	0,17
	F ₃	0,24 ± 0,05
	F ₄	0,30 ± 0,03
	F ₅	0,27 ± 0,05

* Medida de um único granuloma.

Tabela LXI - Análise estatística referente a área de granulomas
 no baço de camundongos infectados com as linhagens
 BH e SJ de *S.mansoni*.

Fonte	GL	SQ	QM
Modelo	57	0,74007091	0,01298370
Erro	87	0,35124336	0,00403728
Total corrigido	144	1,09131427	
F Modelo = 3,22 PR > F = 0,0001			
R - Quadrado		CV	Média ADGB
0,678146		34,6960	0,18313212
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F PR > F
LINH	1	0,01120629	0,96 0,3330
GER	5	0,11658646	1,99 0,0973
GER * LINH	4	0,02746575	0,59 0,6741

Tabela LXII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável área de granulomas no baço de camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansoni*.

Linhagem	N	Média	Grupamento
SJ	39	0,20339	A
BH	106	0,17568	A

Tabela LXIII- Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável área do granuloma no baço de camundongos infectados com *S.mansoni* de várias gerações.

Geração	N	Média	Grupamento
F ₀	25	0,22798	A
F ₅	4	0,22187	A
F ₁	36	0,19315	A
F ₄	29	0,19052	A
F ₃	32	0,15844	A
F ₂	19	0,12730	A

Tabela LXIV- Diâmetro médio dos granulomas verificados no fígado de camundongos infectados com *S.mansoni* das linhagens BH e SJ.

Linhagem	Geração	Diâmetro médio dos granulomas no fígado	
		(mm)	
BH	F ₀	0,36	± 0,09
	F ₁	0,32	± 0,10
	F ₂	0,24	± 0,06
	F ₃	0,25	± 0,06
	F ₄	0,30	± 0,08
SJ	F ₀	0,31	± 0,07
	F ₁	0,31	± 0,07
	F ₂	0,26	± 0,07
	F ₃	0,26	± 0,08
	F ₄	0,28	± 0,06
	F ₅	0,34	± 0,06

Tabela LXV - Análise estatística da área dos granulomas no fígado de camundongos infectados com *S.mansoni* das linhagens BH e SJ.

Fonte	GL	SQ	QM
Modelo	124	7,02983560	0,05669222
Erro	433	9,05374497	0,02090934
Total corrigido	557	16,08358058	
F Modelo = 2,71 PR > F = 0,0001			
R - Quadrado		CV	Média ADGFIG
0,437082		50,7523	0,28491435
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F PR > F
LINH	1	0,15447131	4,50 0,0360
GER	5	1,86239851	10,86 0,0001
GER * LINH	4	0,36185081	2,64 0,0375

Tabela LXVI - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a área dos granulomas hepáticos em camundongos infectados com *S.mansoni* das linhagens BH e SJ.

Linhagem	N	Média	Grupamento
BH	290	0,28834	A
SJ	263	0,28121	A

Tabela LXVII - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel-Welsch para a área dos granulomas no fígado de camundongos infectados com várias gerações de *S.mansoni*.

Geração	N	Média	Grupamento	
F ₀	121	0,37770	A	
F ₅	19	0,36413	A	
F ₁	117	0,32308	A	
F ₄	68	0,28464	A	B
F ₃	144	0,21279	B	
F ₂	89	0,20860	B	

Tabela LXVIII-Diâmetro médio dos granulomas intestinais verificados nos camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansoni*.

Linhagem	Geração	Diâmetro médio dos granulomas intestinais (mm)
BH	F ₀	0,24 ± 0,05
	F ₁	0,25 ± 0,06
	F ₂	0,13 ± 0,04
	F ₃	0,20 ± 0,02
	F ₄	0,22 ± 0,05
SJ	F ₀	0,22 ± 0,05
	F ₁	0,22 ± 0,05
	F ₂	0,18 ± 0,04
	F ₃	0,24 ± 0,07
	F ₄	0,20 ± 0,06
	F ₅	0,19 ± 0,02

Tabela LXIX- Análise estatística da área dos granulomas intestinais verificados em camungongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansonii*.

Fonte	GL	SQ	QM
Modelo	72	0,47719489	0,00662771
Erro	46	0,15228053	0,00331045
Total corrigido	118	0,62947543	
F Modelo = 2,00 PR > F = 0,0065			
R - Quadrado		CV	Média ADGIN
0,758083		38,8202	0,14821280
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F PR > F
LINH	1	0,00023168	0,04 0,8332
GER	5	0,09490161	3,66 0,0057
GER * LINH	4	0,04958518	2,39 0,0601

Tabela LXX - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável área dos granulomas no intestino de camundongos infectados com *S.mansoni* das linhagens BH e SJ.

Linhagem	N	Média	Grupamento
BH	70	0,15107	A
SJ	49	0,14412	A

Tabela LXXI - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável área dos granulomas intestinais considerando as gerações de moluscos que originaram as cercárias utilizadas na infecção dos camundongos.

Geração	N	Média	Grupamento	
F ₀	26	0,17258	A	
F ₁	29	0,16849	A	
F ₄	20	0,15227	A	B
F ₃	23	0,14555	A	B
F ₅	4	0,11074	A	B
F ₂	17	0,08401		B

Tabela LXXII - Diâmetro médio dos granulomas pancreáticos verificados em camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansoni*.

Linhagem	Geração	Diâmetro médio dos granulomas pancreáticos (mm)
BH	F ₀	0,31 ± 0,09
	F ₁	0,21 ± 0,04
	F ₂	0,18 ± 0,06
	F ₃	0,21 ± 0,06
	F ₄	0,21 ± 0,05
SJ	F ₀	0,18 ± 0,06
	F ₁	0,21 ± 0,07
	F ₂	0,24 ± 0,04
	F ₃	0,23 ± 0,04
	F ₄	0,21 ± 0,04
	F ₅	0,23 ± 0,06

Tabela LXXIII- Análise estatística da área dos granulomas pan-
creáticos em camundongos infectados com as linha-
gens BH e SJ de *S.mansoni*.

Fonte	GL	SQ	QM
Modelo	70	1,33507067	0,01907244
Erro	108	0,53574598	0,00496061
Total corrigido	178	1,87081665	
F Modelo = 3,84 PR > F = 0,0001			
R - Quadrado		CV	Média ADGP
0,713630		42,7507	0,16474974
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F PR > F
LINH	1	0,01279296	0,94 0,3373
GER	5	0,06101280	0,89 0,4919
LINH * GER	4	0,13989238	2,56 0,0477

Tabela LXXIV- Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável área dos granulomas pancreáticos em camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansoni*.

Linhagem	N	Média	Grupamento
BH	74	0,18090	A
SJ	105	0,15337	A

Tabela LXXV - Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável área dos granulomas pancreáticos em camundongos infectados com *S.mansoni* de várias gerações.

Geração	N	Média	Grupamento
F ₀	24	0,26461	A
F ₅	14	0,17550	B
F ₂	25	0,15687	B
F ₃	19	0,14954	B
F ₁	46	0,14359	B
F ₄	51	0,14342	B

Tabela LXXVI - Diâmetro médio dos granulomas pulmonares em camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansoni*.

Linagem	Geração	Diâmetro médio dos granulomas pulmonares (mm)
BH	F ₀	0,36 ± 0,11
	F ₁	0,32 ± 0,08
	F ₂	0,24 ± 0,07
	F ₃	0,25 ± 0,09
	F ₄	0,30 ± 0,10
SJ	* F ₀	0,31
	F ₁	0,31 ± 0,08
	* F ₂	0,26
	* F ₃	0,26
	F ₄	0,28 ± 0,09
	* F ₅	0,34

* Medida de um único granuloma.

Tabela LXXVII - Análise estatística da área dos granulomas pulmonares em camundongos infectados com *S.mansoni* das linhagens BH e SJ.

Fonte	GL	SQ	QM
Modelo	39	1,56545738	0,04013993
Erro	25	0,38621245	0,01544850
Total corrigido	64	1,95166983	
F Modelo = 2,60 PR > F = 0,0069			
R - Quadrado		CV	Média ADGPUL
0,802112		43,3025	0,28703161
Fonte	GL	SQ Tipo III	Valor F PR > F
LINH	1	0,09967256	2,58 0,1185
GER	5	0,16684349	0,86 0,5160
GER * LINH	3	0,04851315	0,42 0,7406

Tabela LXXVIII-Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel -
Welsch para a variável área dos granulomas pul
monares considerando as linhagens BH e SJ do
S.mansoni.

Linhagem	N	Média	Grupamento
BH	48	0,31597	A
SJ	17	0,20532	A

Tabela LXXIX- Aplicação do teste de Ryan - Einot - Gabriel - Welsch para a variável área dos granulomas pulmonares considerando a geração do *S.mansoni*.

Geração	N	Média	Grupamento
F ₀	11	0,3720	A
F ₄	14	0,3402	A
F ₃	10	0,2715	A
F ₂	16	0,2570	A
F ₁	13	0,2185	A
F ₅	1	0,1357	A

Tabela LXXX - Taxa de mortalidade apresentada por camundongos infectados com *S.mansoni* das linhagens BH e SJ e camundongos do grupo controle.

Grupo de camundongos	Geração	Nº de camundongos experimentados	Nº de camundongos mortos	Taxa de mortalidade %
BH	F ₀	20	3	15,0
	F ₁	19	7	36,8
	F ₂	20	10	50,0
	F ₃	27	9	33,3
	F ₄	25	15	60,0
SJ	F ₀	14	2	14,3
	F ₁	18	4	22,2
	F ₂	19	8	42,1
	F ₃	18	9	50,0
	F ₄	10	2	20,0
Controle	F ₅	10	5	50,0
Controle		10	0	0

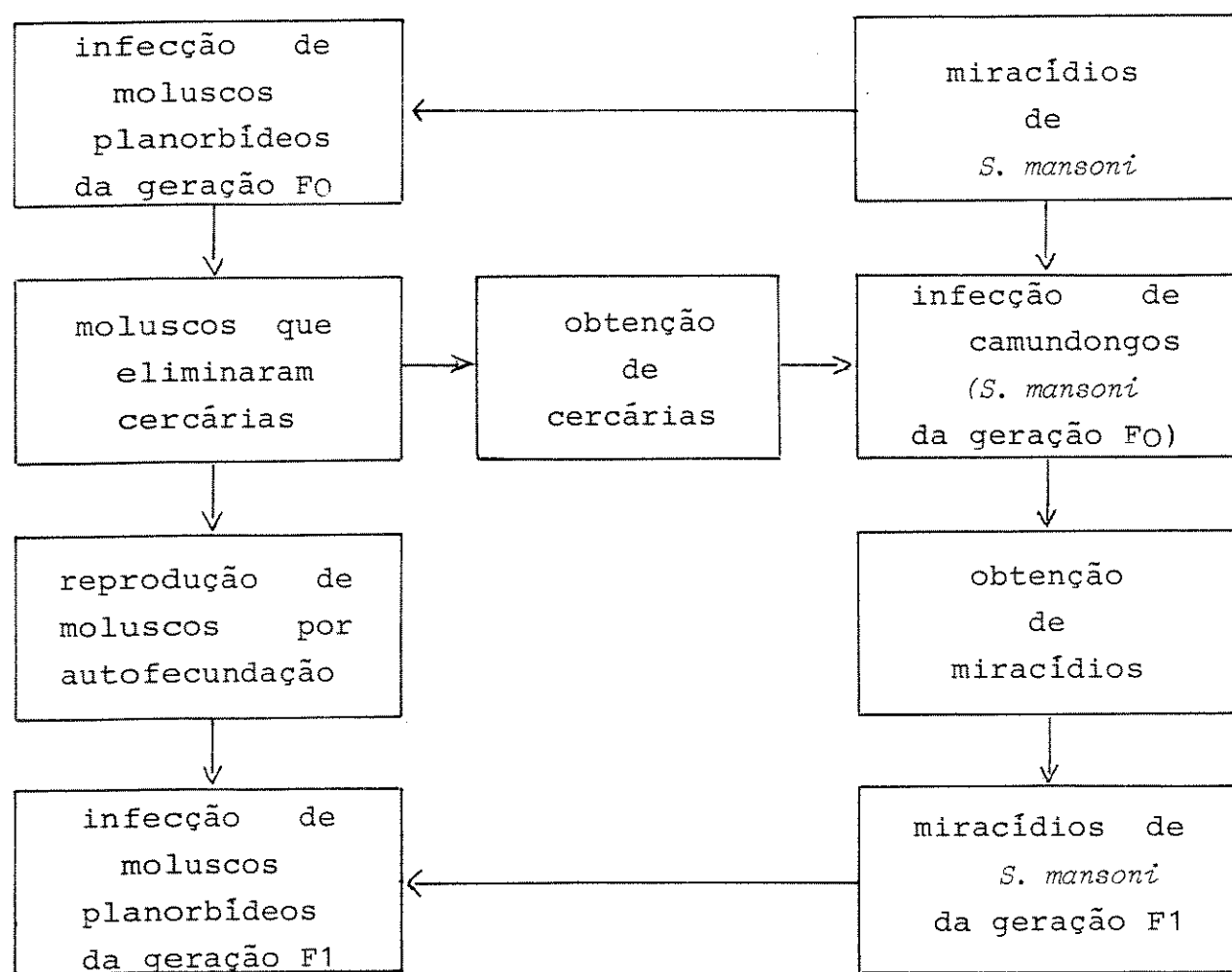
Tabela LXXXI - Análise de variância dos dados obtidos com a taxa de mortalidade dos camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansonii*.

Fonte	GL	Qui-Quadrado	PROB
Intercepto	1	0,07	0,7939
LINH	1	4,06	0,0440
GER	5	15,12	0,0099
LINH * GER	4	5,72	0,2211

Tabela LXXXII - Análise individual dos parâmetros referentes a taxa de mortalidade dos camundongos infectados com as linhagens BH e SJ de *S.mansoni*.

Efeito	Parametro	Estimado	Erro Padrão	Qui-Quadrado	PROB
Intercepto	1	-0,104335	0,399406	0,07	0,7939
LINH	2	-0,89588	0,444878	4,06	0,0440
GER	3 (F ₀ - F ₅)	1,86751	0,553331	11,39	0,0007
	4 (F ₁ - F ₅)	1,00021	0,492806	4,12	0,0424
	5 (F ₂ - F ₅)	0,263562	0,476988	0,31	0,5806
	6 (F ₃ - F ₅)	0,450908	0,468732	0,93	0,3361
	7 (F ₄ - F ₅)	0,594749	0,69458	0,73	0,3918
LINH * GER	8 (BH - SJ)	0,867301	0,664672	1,70	0,1919
	9	0,538997	0,578638	0,87	0,3516
	10	0,736653	0,549449	1,80	0,1800
	11	1,24245	0,543267	5,23	0,0222

Figura 1 - Esquema para obtenção das gerações selecionadas de moluscos planorbídeos e de *S. mansoni*.



Até a infecção de moluscos planorbídeos da geração F4.

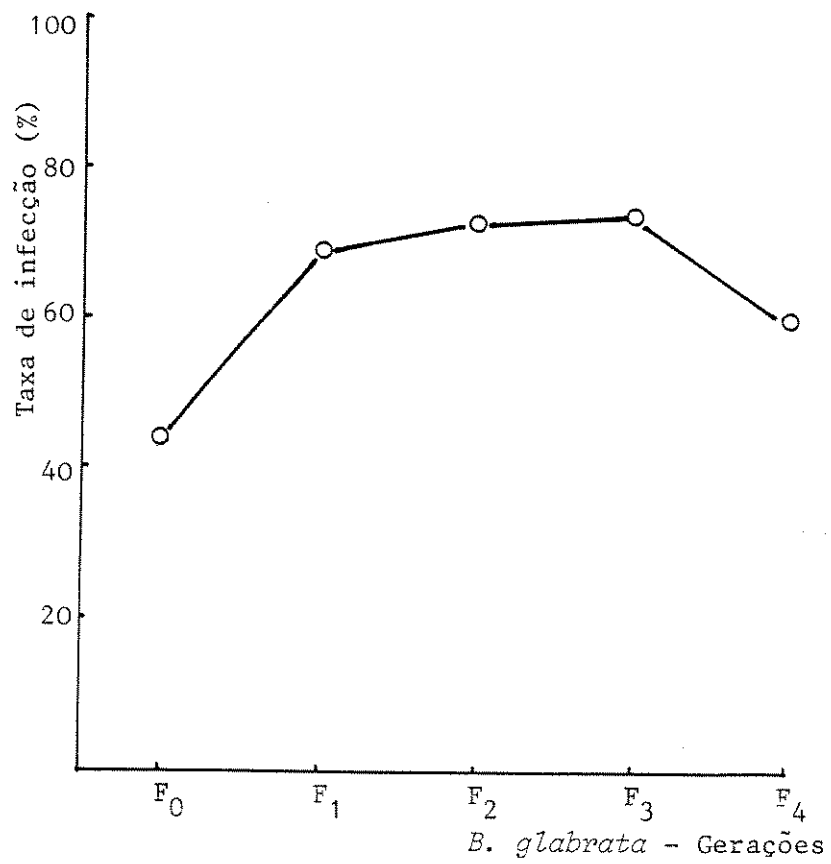


Figura 2 - Taxas de infecção apresentadas por *B. glabrata* em gerações selecionadas para o caráter susceptibilidade.

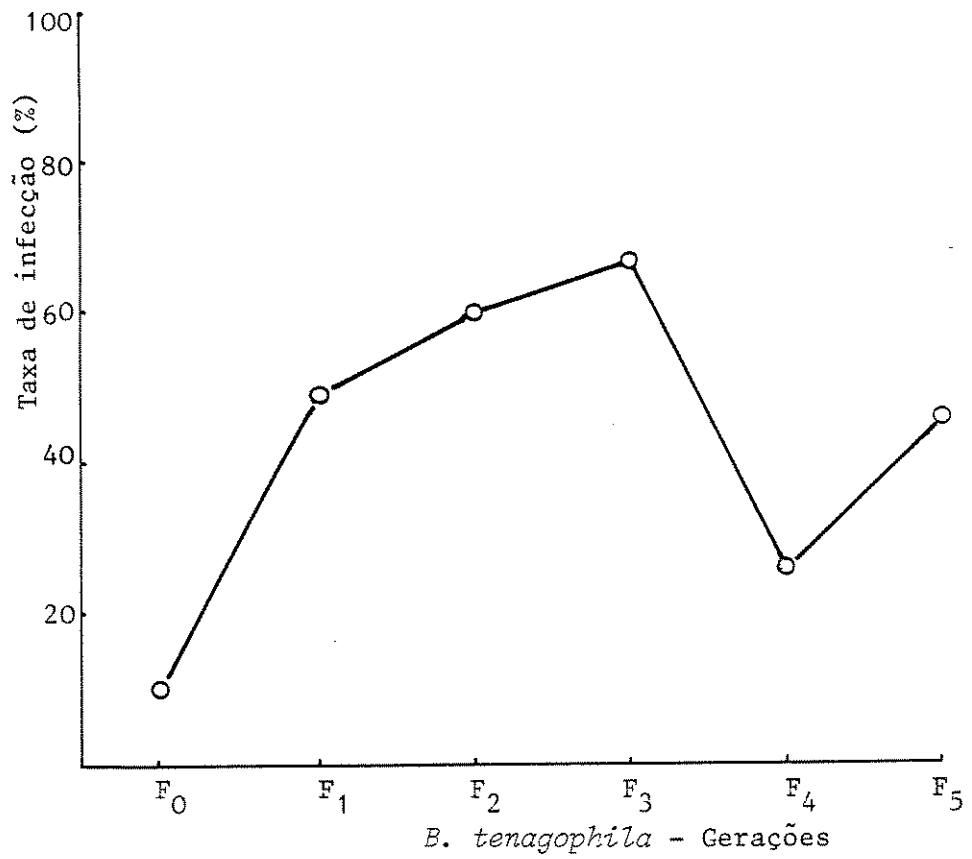


Figura 3 - Taxas de infecção apresentadas por *B. tenagophila* em gerações selecionadas para o caráter suscetibilidade.

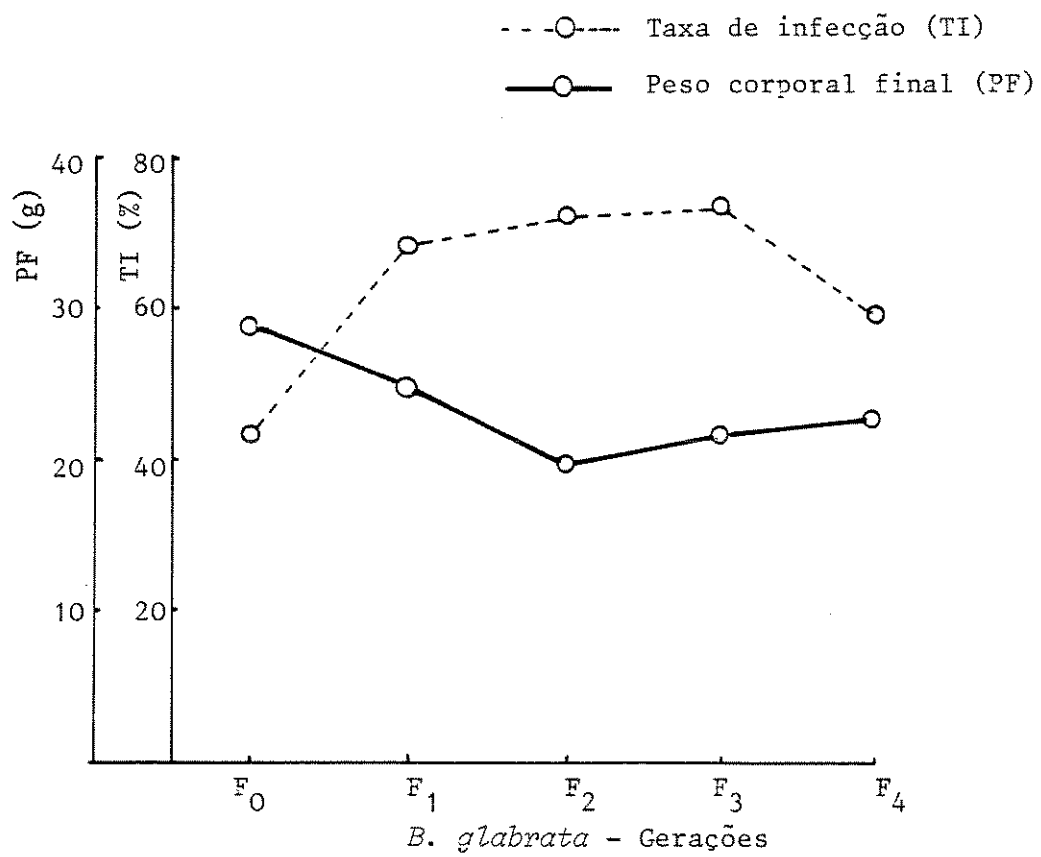


Figura 4 - Pesos corporais apresentados por camundongos infectados com cercárias originadas em *B. glabrata* selecionadas.

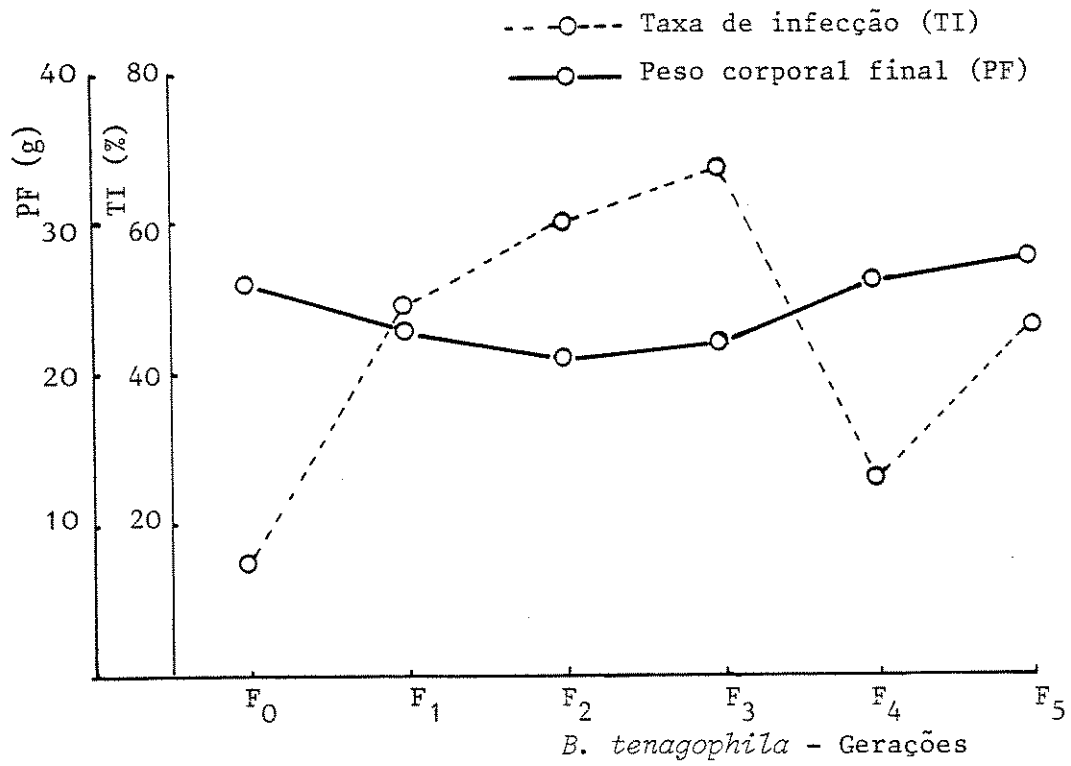


Figura 5 - Pesos corporais apresentados por camundongos infectados com cercárias originadas em *B. tenagophila* selecionadas.

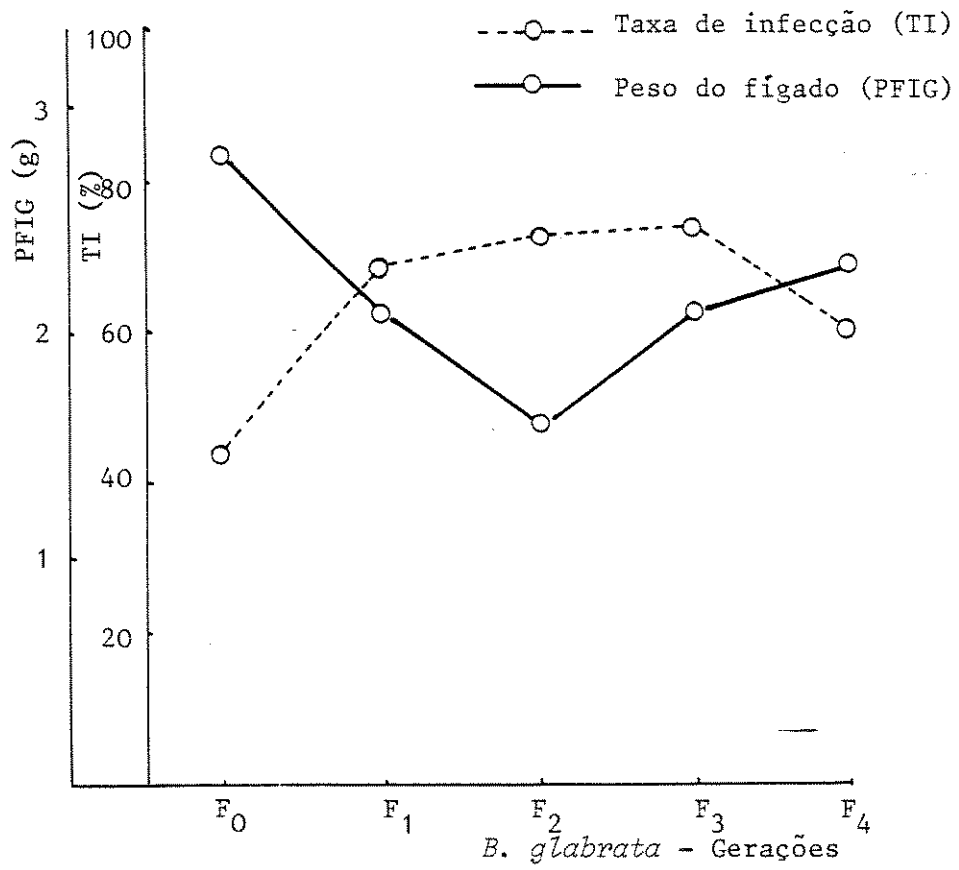


Figura 6 - Pesos do fígado apresentados por camundongos infectados com cercárias originadas em *B. glabrata* selecionadas.

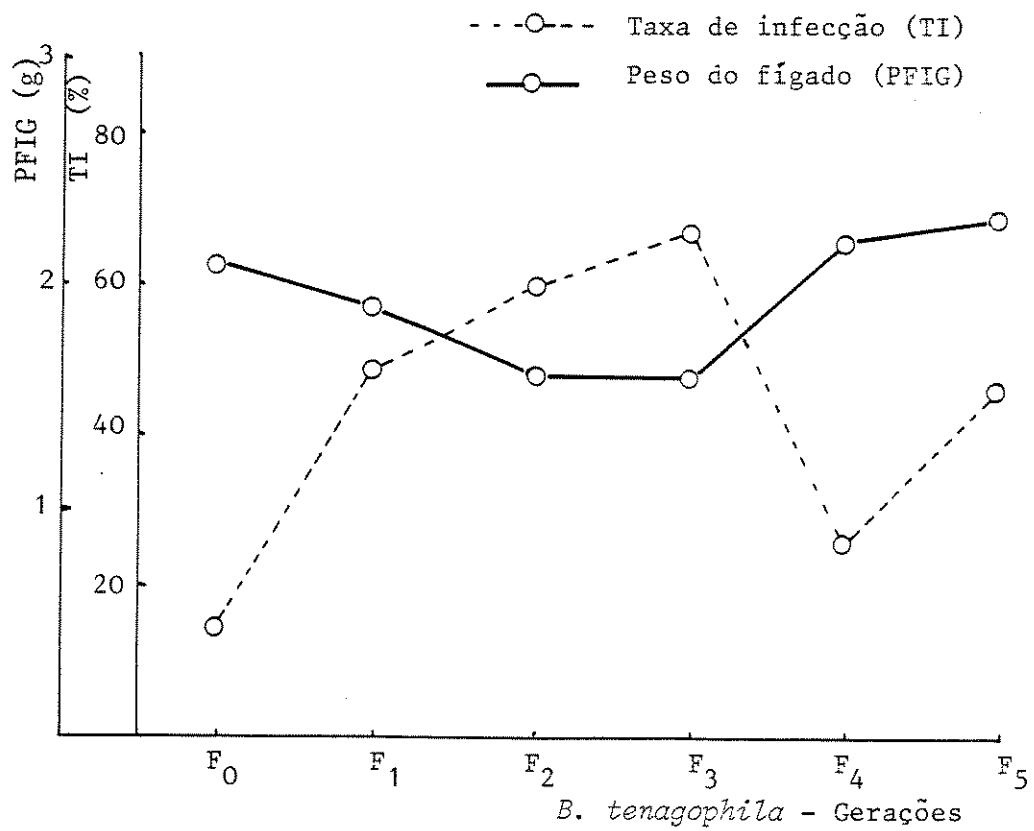


Figura 7 - Pesos do fígado apresentados por camundongos infectados com cercárias originadas em *B. tenagophila* selecionadas.

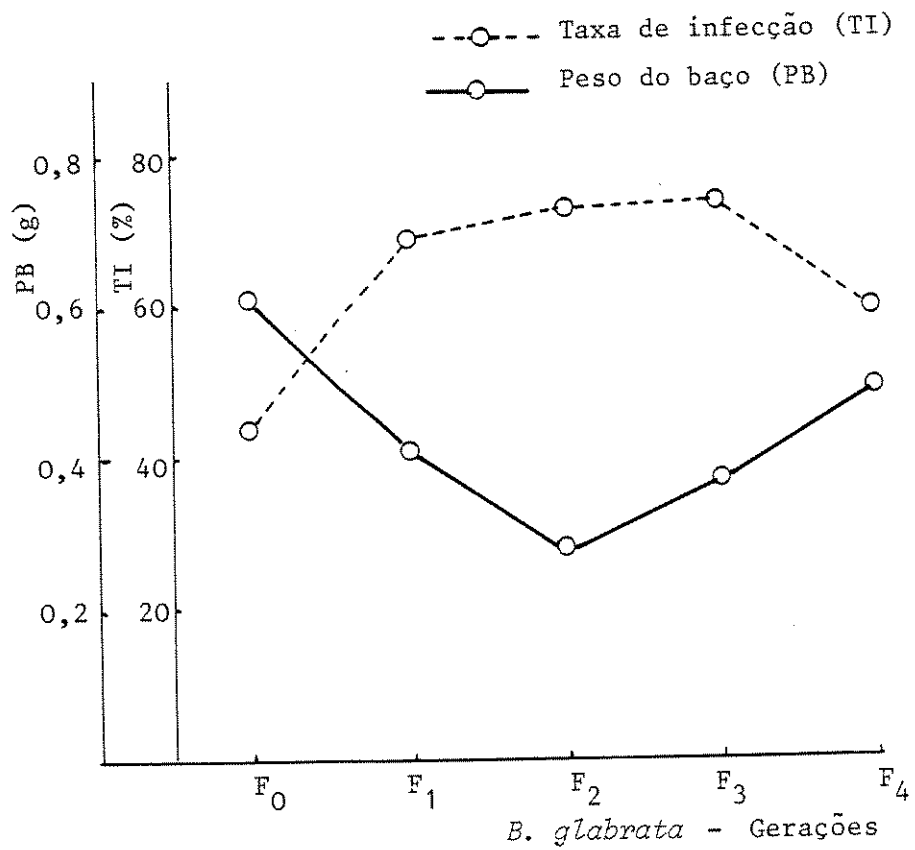


Figura 8 - Pesos do baço apresentados por camundongos infectados com cercárias originadas em *B. glabrata* selecionadas.

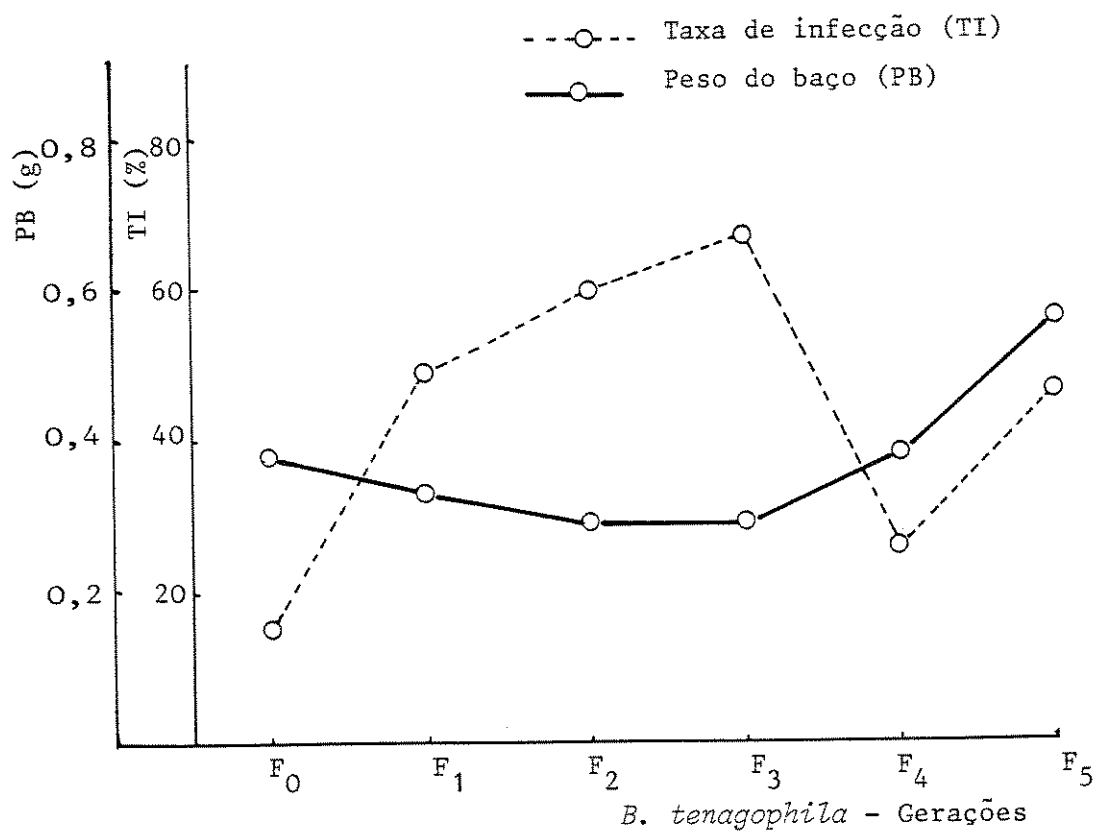


Figura 9 - Pesos do baço apresentados por camundongos infectados com cercárias originadas em *B. tenagophila* selecionadas.

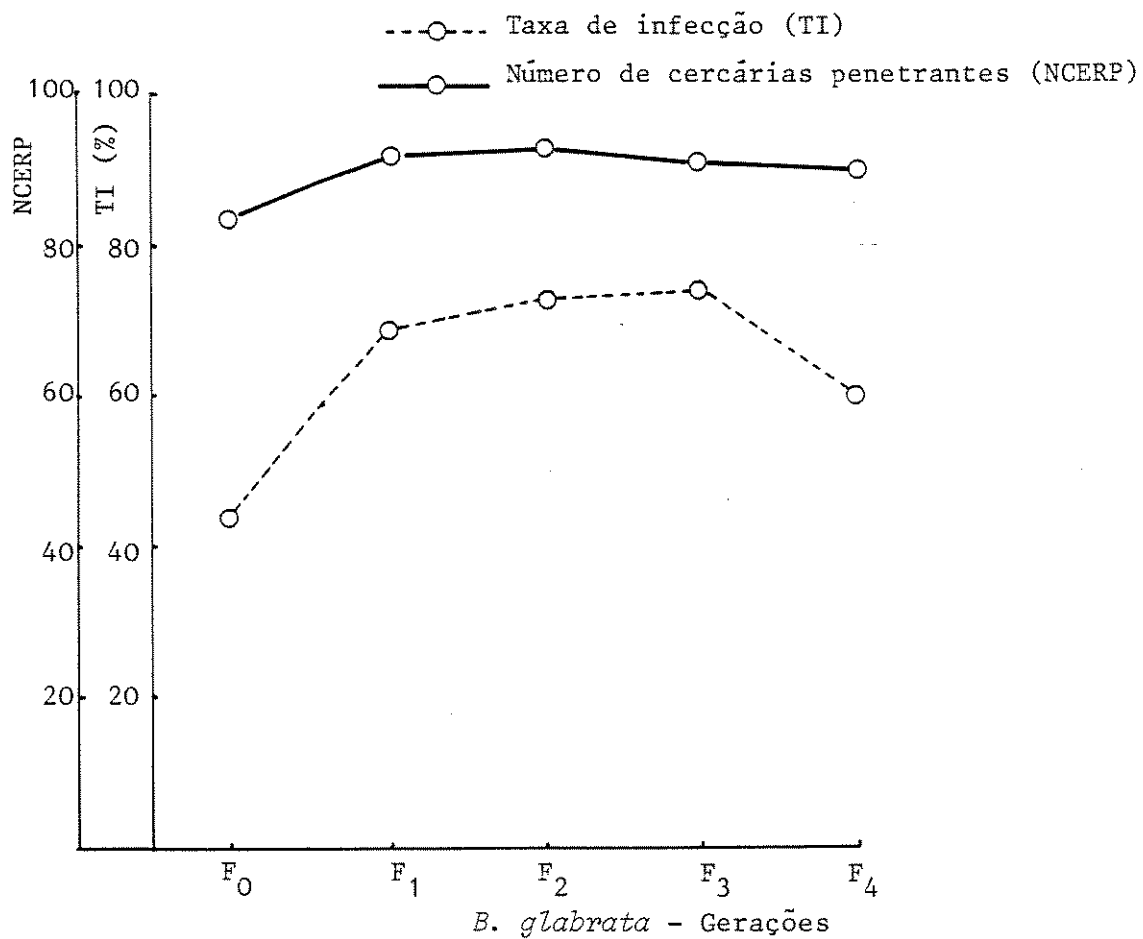


Figura 10 - Número de cercárias penetrantes em camundongos expostos a cercárias oriundas de *B. glabrata* selecionadas.

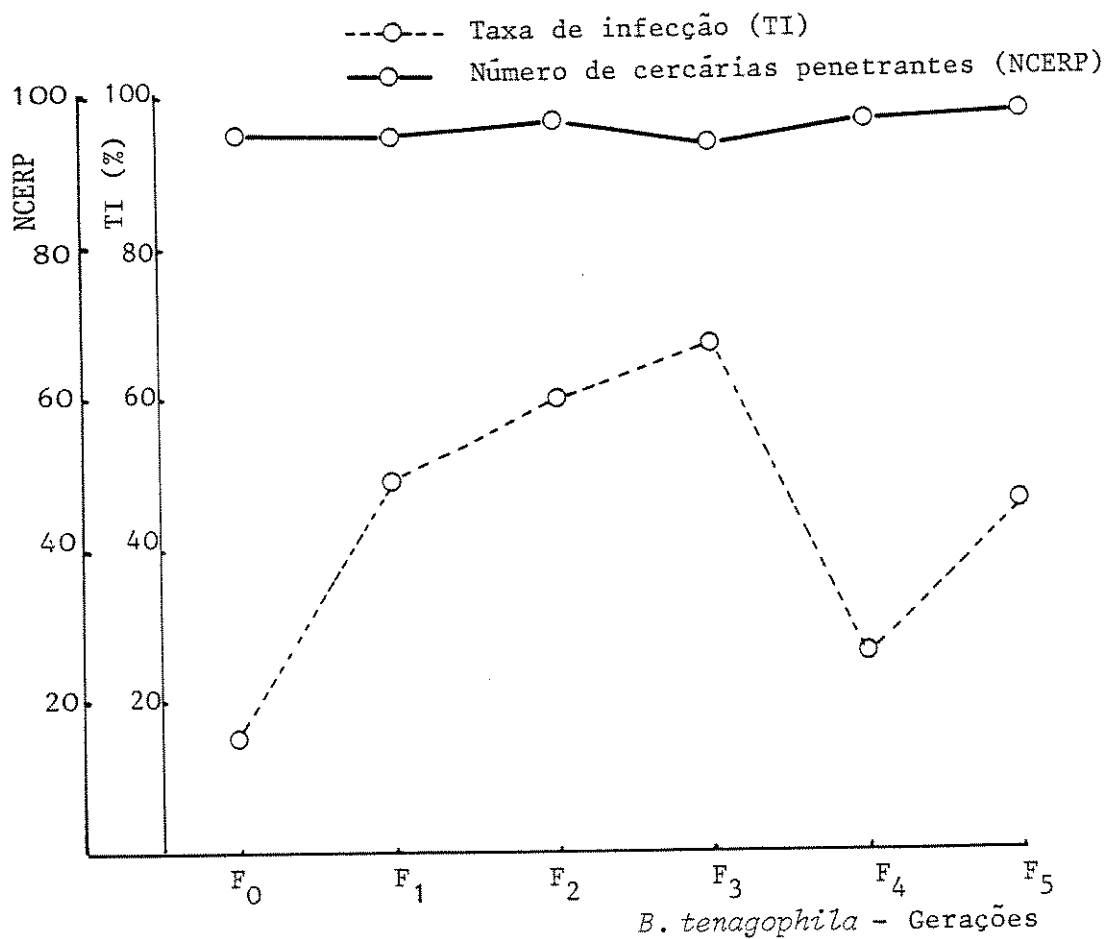


Figura 11 - Número de cercárias penetrantes em camundongos expostos a cercárias oriundas de *B. tenagophila* selecionadas.

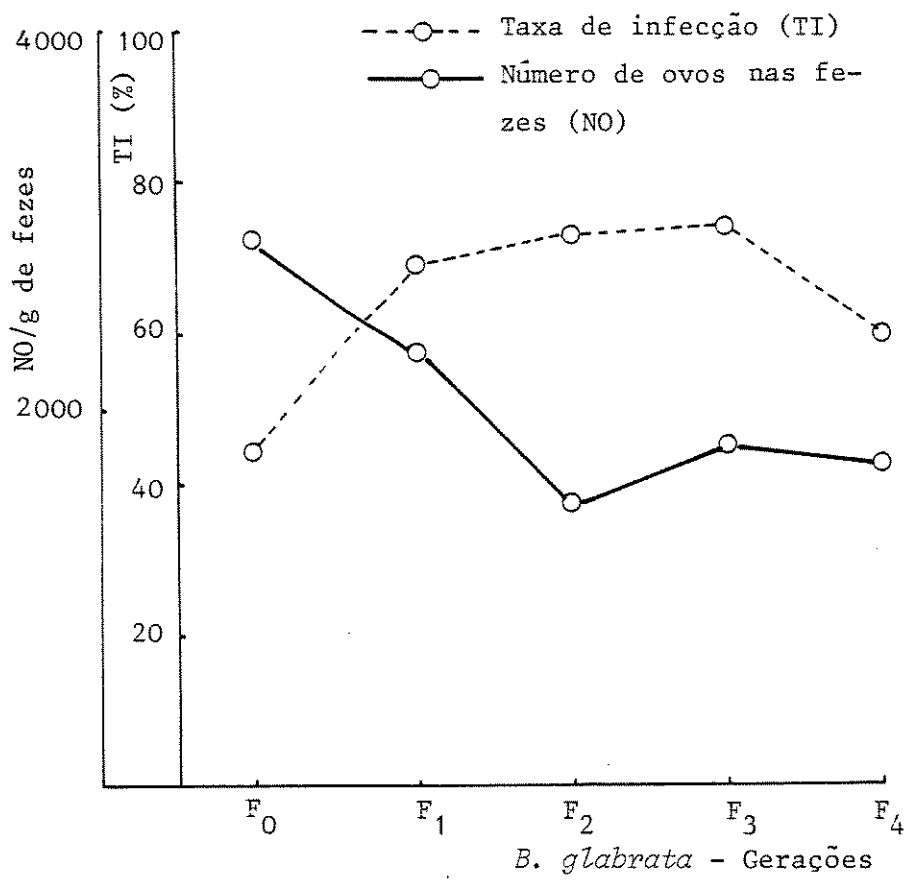


Figura 12 - Número de ovos de *S. mansoni* eliminados com as fezes de camundongos infectados com cercárias de *B. glabrata* selecionadas.

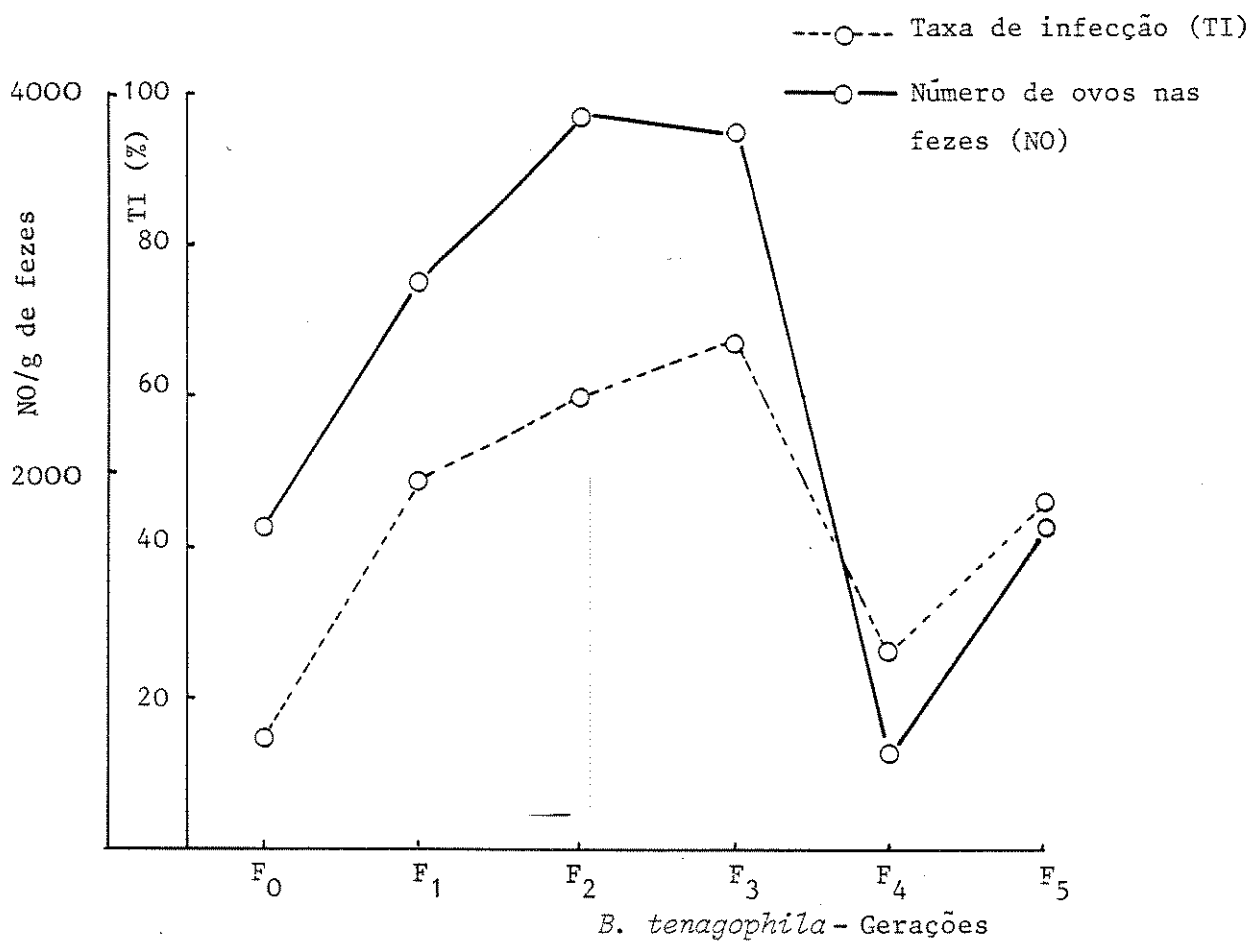


Figura 13 - Número de ovos de *S. mansoni* eliminados com as fezes de camundongos infectados com cercárias de *B. tenagophila* selecionadas.

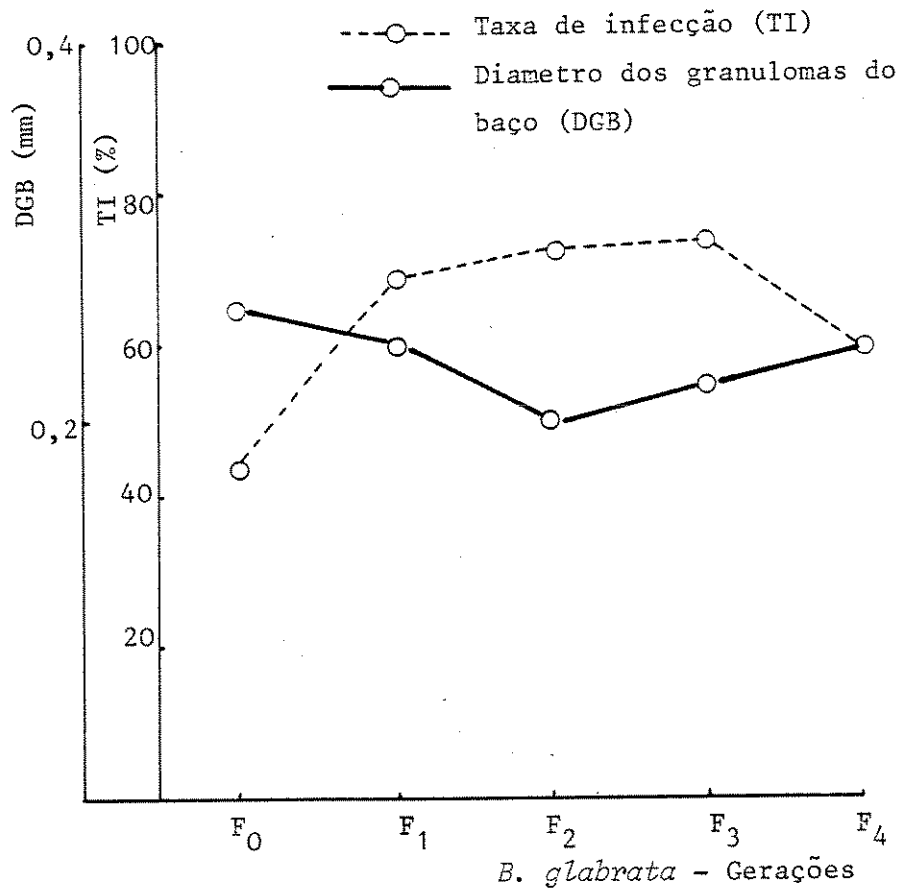


Figura 14 - Diametros dos granulomas do baço de camundongos infectados com cercárias originadas em *B. glabrata* selecionadas.

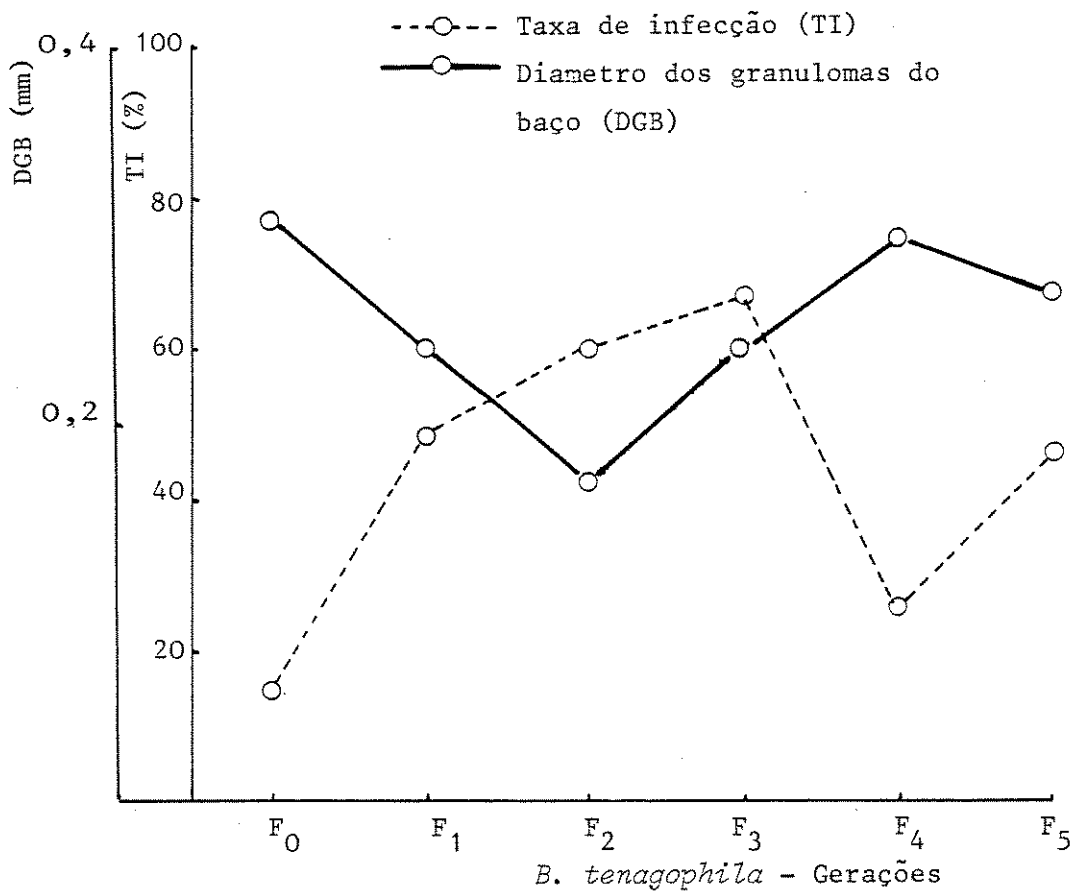


Figura 15 - Diametros dos granulomas do baço de camundongos infectados com cercárias originadas em *B. tenagophila* selecionadas.

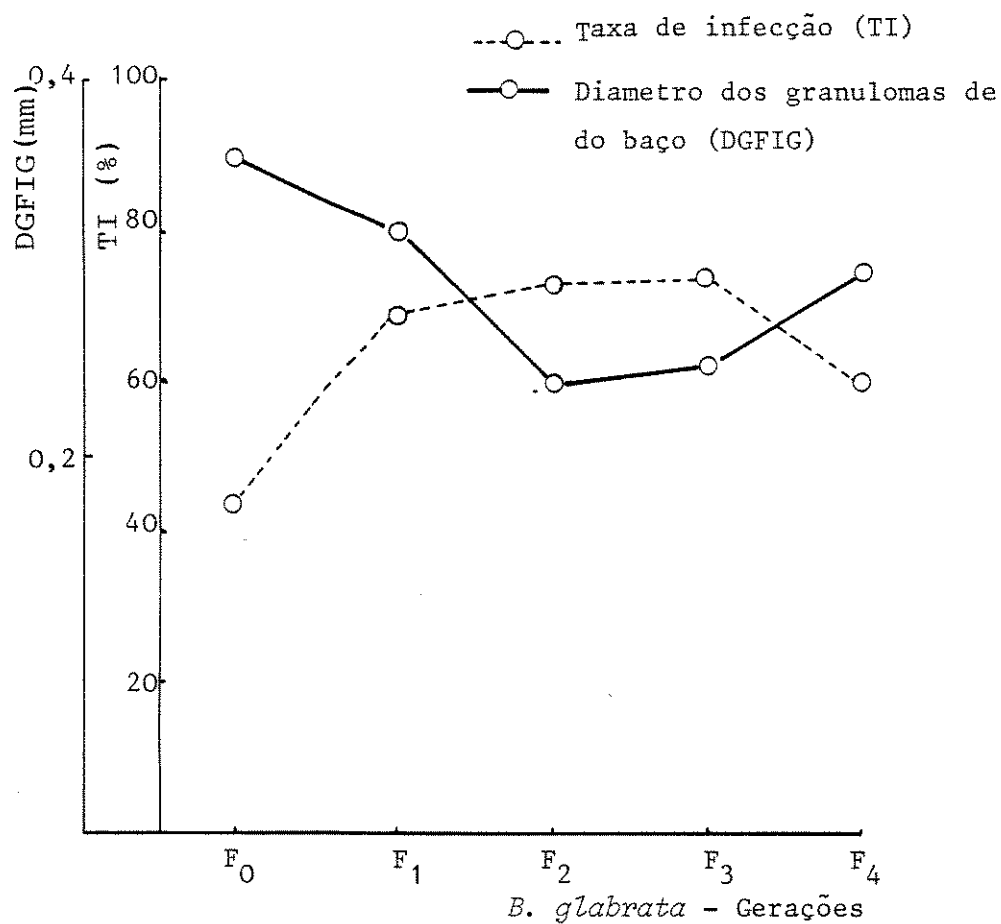


Figura 16 - Diâmetros dos granulomas do fígado de camundongos infectados com cercárias originadas em *B. glabrata* selecionadas.

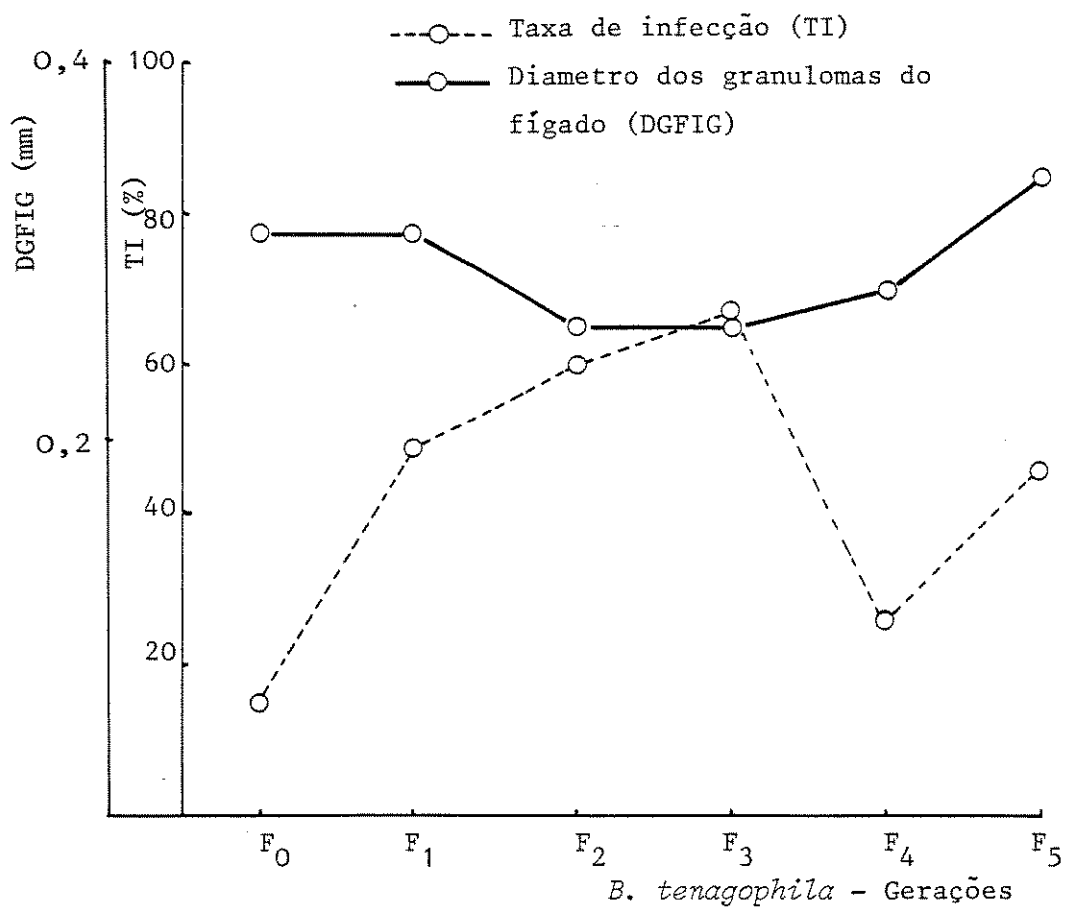


Figura 17 - Diametros dos granulomas do fígado de camundongos infectados com cercárias originadas em *B. tenagophila* selecionadas.

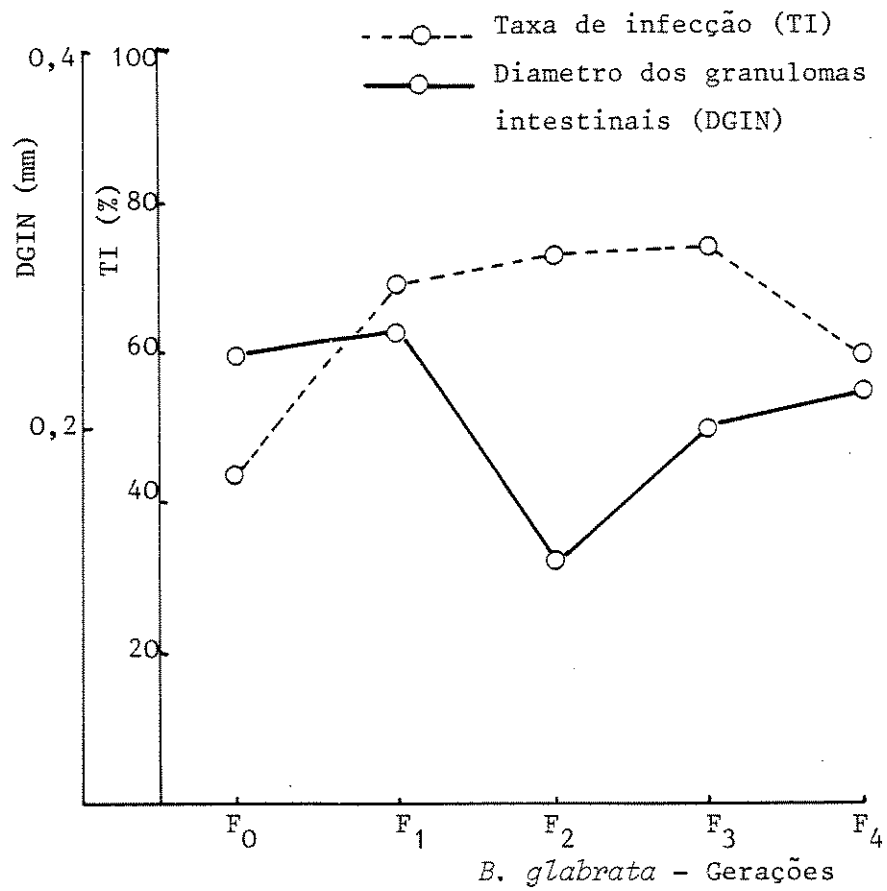


Figura 18 - Diâmetros dos granulomas intestinais em camundongos infectados com cercárias originadas em *B. glabrata* selecionadas.

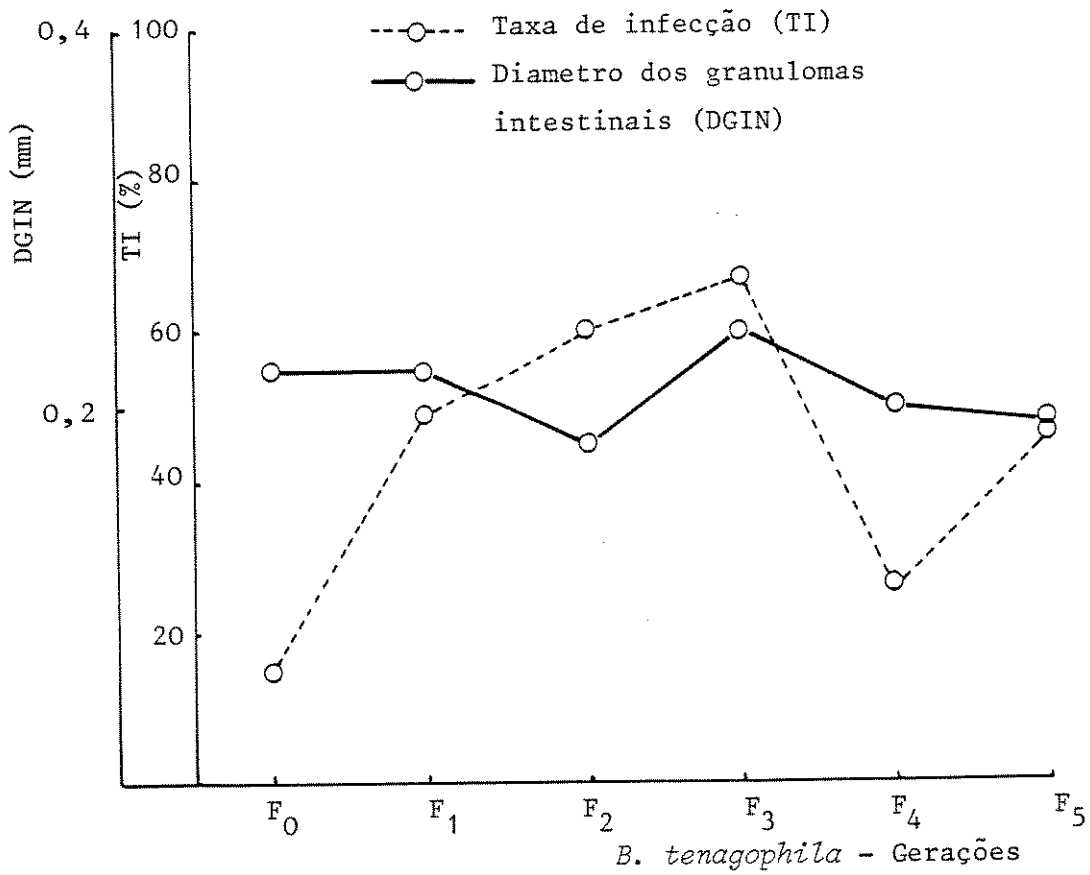


Figura 19 - Diâmetros dos granulomas intestinais em camundongos infectados com cercárias originadas em *B. tenagophila* selecionadas.

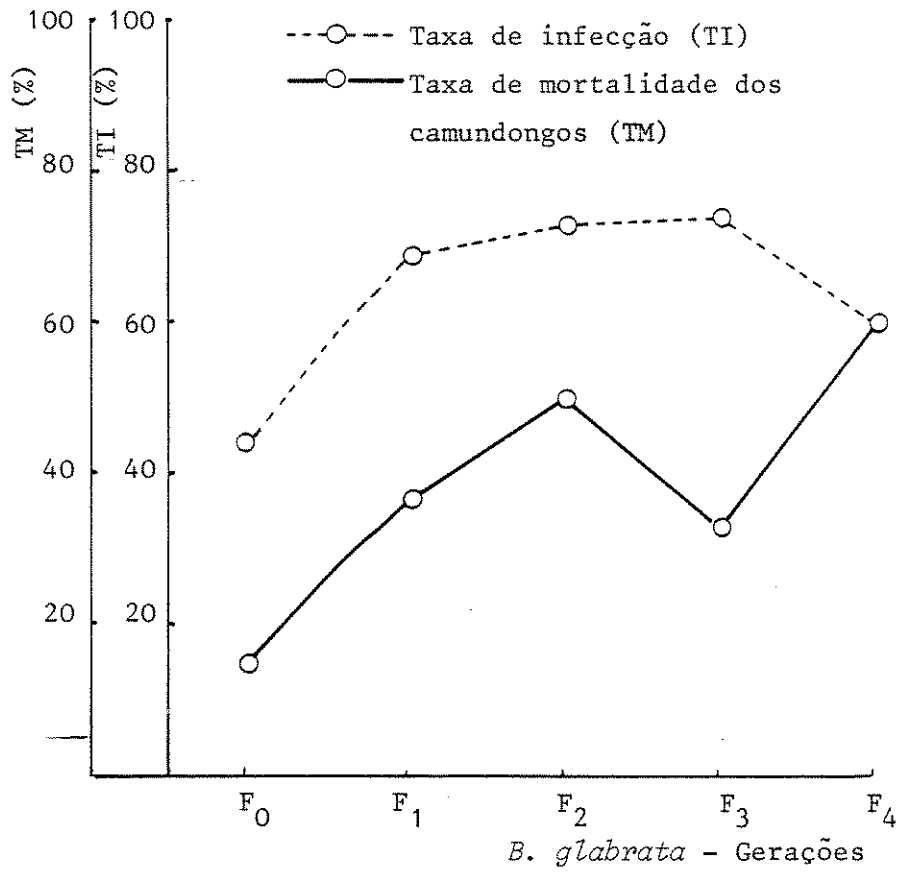


Figura 20 - Taxas de mortalidade apresentadas por camundongos infectados com cercárias originadas em *B. glabrata* selecionadas.

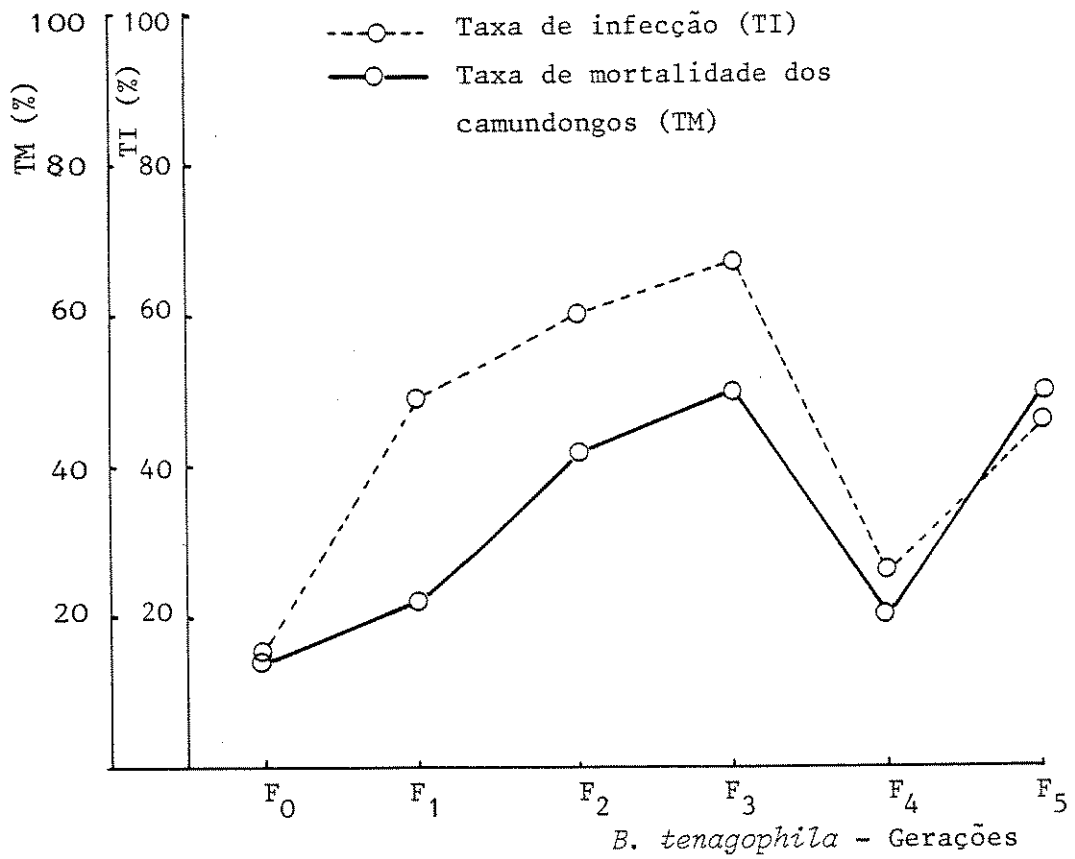


Figura 21 - Taxas de mortalidade apresentadas por camundongos infectados com cercárias originadas em *B. tenagophila* selecionadas.

5. Resumo e conclusões.

O experimento teve por objetivo verificar a relação entre a susceptibilidade do molusco à infecção por *S.mansoni* e a patogenicidade desenvolvida pelo parasita no hospedeiro definitivo.

Foram selecionadas para o carácter susceptibilidade progenies de *B.glabrata* e *B.tenagophila* obtidas por auto fecundação dos moluscos que, após a exposição aos miracídios, respectivamente, das linhagens BH e SJ do trematódeo, apresentaram eliminação de cercárias. Desse modo foram obtidas cinco gerações de *B.glabrata* (parental, F₁, F₂, F₃ e F₄) e seis gerações de *B.tenagophila* (parental, F₁, F₂, F₃, F₄ e F₅).

Camundongos Swiss, albinos, foram expostos a 100 cercárias originadas das respectivas gerações de moluscos, constituindo-se dois grupos de animais: camundongos infectados com a linhagem BH e camundongos infectados com a linhagem SJ. Um terceiro grupo de camundongos não infectados serviu para controle. Os roedores sobreviventes, foram sacrificados após a 8a. semana de infecção.

No decorrer do experimento foram anotados os seguintes dados:

- 1) Taxa de infecção dos moluscos.
- 2) Taxa de mortalidade dos camundongos.
- 3) Peso corporal dos roedores ao fim da 8a. semana de infecção.
- 4) Pesos do fígado e do baço
- 5) Número de cercárias penetrantes.
- 6) Número de esquistossomos recolhidos do sistema porta dos camundongos.
- 7) Número de ovos eliminados pelas fezes na 8a. semana de infecção.
- 8) Número de reações granulomatosas no fígado, baço, pâncreas, intestino e pulmões.
- 9) Tamanho das reações granulomatosas no fígado, baço, pâncreas, intestino e pulmões.

Maior susceptibilidade dos moluscos, quer para *B.glabrata* como para *B.tenagophila*, foi observada a partir da geração

F₁.

Cercárias da linhagem BH apresentaram menor capacidade de penetração no tegumento de camundongos, do que cercárias da linhagem SJ. No caso da linhagem mineira, a maior susceptibilidade da *B.glabrata* determinou maior capacidade de penetração das cercárias, enquanto diferenças significativas na capacidade de penetração das cercárias SJ não foram observadas em decorrência de maior susceptibilidade de *B.tenagophila*.

Verificou-se na linhagem SJ maior número de esquistossomos nos grupos de roedores infectados com cercárias provenientes de moluscos mais susceptíveis.

No pâncreas, quer para a linhagem BH como para a SJ, observou-se aumento do número de granulomas a cada geração até que, em F₅, a diferença se tornou significativa em relação à geração parental. Quanto ao intestino, a linhagem mineira apresentou número significativamente maior de granulomas do que a linhagem SJ. A maior susceptibilidade de *B.glabrata* e de *B.tenagophila* corresponde um maior número de reações granulomatosas por área de tecido hepático.

Em relação ao peso corporal e das vísceras, assim como, ao tamanho dos granulomas, observou-se tendência de diminuição nos valores desses parâmetros em consequência da infecção por cercárias originadas em moluscos mais susceptíveis. A mortalidade dos roedores, entretanto, aumentou em decorrência da maior susceptibilidade dos vetores.

Sintetizando conclusões, pode-se dizer que a maior susceptibilidade apresentada pelos vetores do *S.mansoni* implicou em maior nocividade do parasita no hospedeiro definitivo, traduzida no experimento pela taxa de mortalidade dos roedores.

A menor reação imune mediada por célula, em torno do ovo de *S.mansoni* implicou em menor peso corporal, menor peso do baço e do fígado e menor sobrevivência do hospedeiro.

De grande importância epidemiológica é a evidência de que na linhagem paulista, quanto maior a susceptibilidade do molusco, maior o número de ovos do parasita eliminados com as fezes do hospedeiro.

6. Referências Bibliográficas

- ANDERSON, L.A. & CHEEVER, A.W. - Comparison of geographical strains of *Schistosoma mansoni* in mouse. Bull.Wld.Hlth.Org., 46:233, 1972.
- ANDRADE, Z.A. - Aspectos experimentais da esplenomegalia da esquistossomose. Rev.Inst.Med.Trop., São paulo, 4:240, 1962.
- BARBOSA, F.S. & BARRETO, A.C. - Differences in susceptibility of brazilian strains of *Australorbis glabratus* to *Schistosoma mansoni*. Exp. Parasitol., 9:137, 1960.
- BAYNE, C.J.; BUCKLEY, P.M. & DEWAN, P.C. - *Schistosoma mansoni*: cytotoxicity of hemocytes from susceptible hosts for sporocysts in plasma from resistant *Biomphalaria glabrata*. Exp.Parasitol., 50:409, 1980.
- BOROS, D.R.; PELLEY, R.P. & WARREN, K.S. - Spontaneous modulation of granulomatous hipersensitivity in schistosomiasis mansoni. J.Immunol., 114:1437, 1975.
- BRITO, T.D.; HOSHINO-SHIMIZU, S.; SILVA, L.C.; KANAMURA, H.; COSTA, C.M. & PINTO, P.S. - Immunopathology of experimental schistosome (*S.mansoni*) egg granulomas in mice-possible defence mechanisms mediated by local immune complexes. J. Pathol., 140:17, 1983.
- BUCHANAN, R.D.; FINE, D.P. & COLLEY, D.G. - *Schistosoma mansoni* infection in mice depleted of thymus-dependent lymphocytes. II. Pathology and altered pathogenesis. Am.J.Pathol., 71:207, 1973.
- BYRAM, J.E. & LICHTENBERG, F.V. - Altered schistosome granuloma formation in nude mice. Am.J.Trop.Med.Hyg., 26:944, 1977.

- CHEEVER, A.W. - A comparative study of *Schistosoma mansoni* infections in mice, gerbils, multimamate, rats and hamsters. I. The relation of portal hypertension to size of hepatic granuloma. *Am.J.Trop.Med.Hyg.*, 14:211, 1965.
- CHEEVER, A.W. - A quantitative post-mortem study of schistosomiasis mansoni in man. *Am.J.Trop.Med.Hyg.*, 17:38, 1968.
- CHEEVER, A.W.; KAMEL, I.A.; ELWI, A.M.; MOSIMANN, J.E. & DANNER, R. - *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium* infections in Egypt. II. Quantitative parasitological findings at necropsy. *Am.J.Trop.Med.Hyg.*, 26:702, 1977.
- CHENSUE, S.W. & BOROS, D.L. - Modulation of granulomatous hypersensitivity. I. Characterization of T lymphocytes involved in the adoptive suppression of granuloma formation in *Schistosoma mansoni* - infected mice. *J.Immunol.*, 123:1409, 1979.
- CHENSUE, S.W.; BOROS, D.L. & DAVID, C.S. - Regulation of granulomatous inflammation in murine schistosomiasis: in vitro characterization of T lymphocyte subsets involved in the production and suppression of migration inhibition factor. *J.Exp.Med.*, 151:1398, 1980.
- COELHO, M.V. - Suscetibilidade de *Australorbis tenagophilus* à infecção por *Schistosoma mansoni*. *Rev.Inst.Med.Trop.*, São Paulo, 4:289, 1962.
- COLLEY, D.G. - Immune responses to a soluble schistosomal egg antigen preparation during chronic primary infection with *Schistosoma mansoni*. *J.Immunol.*, 115:150, 1975.
- CONCEIÇÃO, M.J. & COURA, J.R. - Comportamento experimental em *Biomphalaria glabrata* de amostras de *S.mansoni* isoladas de pacientes com diferentes formas clínicas de esquistossomose. XIX Congresso da Soc.Bras.Med.Trop., :88, Rio de Janeiro, 1983.

COX, P.F. - The analysis of binary data. Methuen, 1970.

DEAN, D.A.; BUKOWSKI, M.A. & CHEEVER, A.W. - Relationship between acquired resistance, portal hypertension, and lung granulomas in ten strains of mice infected with *Schistosoma mansoni*. Am.J.Trop.Med.Hyg., 30:806, 1981.

DEWITT, W.B. & WARREN, K.S. - Hepatosplenic schistosomiasis in mice. Am.J.Trop.Med.Hyg., 8:440, 1959.

DOENHOFF, M.J.; MUSALLAM, R.; BAIN, J. & MCGREGOR, A. - Studies on the host-parasite relationship in *Schistosoma mansoni* infected mice: the immunological dependence of parasite egg excretion. Immunol., 35:771, 1978.

DOENHOFF, M.J.; PEARSON, S.; DUNNE, D.W.; BICKLE, Q.; LUCAS, S.; BAIN, J.; MUSALLAM, R. & HASSOUNAH, O. - Immunological control of hepatotoxicity and parasite egg excretion in *Schistosoma mansoni* infections: stage specificity of the reactivity of immune serum in T - cell deprived mice. Trans. R.S.Trop.Med.Hyg., 75:41, 1981.

DOENHOFF, M.J.; HASSOUNAH, O.; MURARE, H.; BAIN, J. & LUCAS, S. - The schistosome egg granuloma: immunopathology in the cause of host protection or parasite survival? Trans.R.S. Trop.Med.Hyg., 80:503, 1986.

DOMINGO, E.O.; COWAN, R.B.T. & WARREN, K.S. - The inhibition of granuloma formation around *Schistosoma mansoni* eggs. I. Immunosuppressive drugs. Am.J.Trop.Med.Hyg., 16:284, 1967.

DOMINGO, E.O. & WARREN, K.S. - Endogenous desensitization: changing host granulomatous response to schistosome eggs at different stages of infection with *Schistosoma mansoni*. Am.J. Pathol., 52:369, 1968.

DOMINGO, E.O. & WARREN, K.S. - The inhibition of granuloma formation around *Schistosoma mansoni* eggs. III. Heterologous anti-lymphocyte serum. *Am.J.Pathol.*, 52:613, 1968.

DUNNE, D.W., HASSOUNAH, O.; MUSALLAM, R.; LUCAS, S.; PEPYS, M.B.; BALTZ, M. & DOENHOFF, M.J. - Mechanisms of *Schistosoma mansoni* egg excretion: parasitological observation in immunosuppressed mice reconstituted with immune serum. *Parasite Immunol.*, 5:47, 1983.

FILLES, V.S. & CRAM, E.B. - A study on the comparative susceptibility of snail vectors to strains of *Schistosoma mansoni*. *J.Parasitol.*, 35:555, 1949.

FREDSEN, F. - Discussion of the relationships between *Schistosoma* and their intermediate hosts assessment of the degree of host-parasite compatibility and evaluation of schistosome taxonomy. *Z.Parasitenkd.*, 58:275, 1979.

GABRIEL, K.R. - A simple method of multiple comparisons of means. *J.Am.Statistical Assoc.*, 73:364, 1978.

GRANATH, W.O., JR. & YOSHINO, T.P. - *Schistosoma mansoni*: passive transfer of resistance by serum in the vector snail, *Biomphalaria glabrata*. *Exp.Parasitol.*, 58:188, 1984.

GUARALDO, A.M.A.; MAGALHÃES, L.A.; RANGEL, H.A. & PAREJA, G. - Evolução dos esporocistos de *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907, em *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818) e *Biomphalaria tenagophila* (D'Orbigny, 1835). *Rev.Saúde Públ.*, São Paulo, 15:436, 1981.

HARRISON, R.A.; BICKLE, Q. & DOENHOFF, M.J. - Factors affecting the acquisition of resistance against *Schistosoma mansoni* in the mouse. Evidence that the mechanisms which mediate resistance during early patent infections may lack immunological specificity. *Parasitology*, 84:93, 1982.

- KASSIN, O.O. & RICHARDS, C.S. - Host reactions in *Biomphalaria glabrata* to *Schistosoma mansoni* miracidia involving variations in parasite strains numbers and sequence of exposures. *Int.J.Parasitol.*, 9:565, 1979.
- KASSIN, O.O.; CHEEVER, A.W. & Richards, C.S. - *Schistosoma mansoni*: mice infected with different worm strains. *Exp. Parasitol.*, 48:220, 1979.
- KLOETZEL, K. - Tissue reactions to *Schistosoma mansoni* eggs: I. Serological and histological reaction at various intervals after infection. *Trans.R.S.Trop.Med.Hyg.*, 63:459, 1969.
- KOMYIA, Y. & KOBAYASHI, A. - Evaluation of kato's thick smear technic with a cellophane cover for helminth eggs in feces. *Jap.J.Med.Sci.Biol.*, 19:59, 1966.
- LEMONS NETO, R.C.; MAGALHÃES, L.A. & PIEDRABUENA, A.E. - Alguns aspectos referentes ao estudo de linhagens de *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907, provenientes dos Estados de Minas Gerais e de São Paulo, Brasil. *Rev.Saúde Púb.*, São Paulo, 12:277, 1978.
- LICHTENBERG, F.V. - Host response to eggs of *S.mansoni*. I. Granuloma formation in the insensitized laboratory mouse. *Am.J.Pathol.*, 41:711, 1962.
- LICHTENBERG, F.V. - Studies on granuloma formation. III. Antigen sequestration and destruction in the schistosome pseudotubercle. *Am.J.Pathol.*, 45:75, 1964.
- LUTZ, A. - *Planorbis immunis* n.n. (*Planorbis immunis* n.n.). *Nautilus*, 37:36, 1923.

MAGALHÃES, L.A. - Estudo dos dados obtidos de uma população de *Biomphalaria glabrata* de Belo Horizonte infectada por *Schistosoma mansoni* da mesma cidade e de uma população de *Biomphalaria tenagophila* de Campinas infectada por *S.mansoni* de São José dos Campos. Rev.Soc.Bras.Med.Trop., 3:195, 1969a.

MAGALHÃES, L.A. - Técnica para a avaliação da viabilidade de penetração de cercárias de *Schistosoma mansoni* em *Mus musculus*. O Hospital, 75:137, 1969b.

MAGALHÃES, L.A. & CARVALHO, J.F. - Verificação do número de machos e fêmeas de *Schistosoma mansoni* capturados em camundongos infectados com duas cepas do helminto. Rev.Soc.Bras. Med.Trop., 3:254, 1969a.

MAGALHÃES, L.A. & CARVALHO, J.F. - Determinação do número de cercárias provenientes de cepas diferentes de *Schistosoma mansoni* que conseguem penetrar sob condições de laboratório em *Mus musculus*. Rev.Soc.Bras.Med.Trop., 3:249, 1969.

MAGALHÃES, L.A. & CARVALHO, J.F. - Desenvolvimento do *Schistosoma mansoni* das linhagens de Belo Horizonte (M.G.) e de São José dos Campos (S.P.) em *Mus musculus*. Rev.Saúde Públ., São Paulo, 7:285, 1973.

MAGALHÃES, L.A.; ALCANTARA, F.G. & CARVALHO, J.F. - Alguns dados referentes ao estudo parasitológico e anatomopatológico de duas linhagens de *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907. Rev.Saúde Públ., São Paulo, 9:1, 1975.

MAGALHÃES, L.A. & CARVALHO, J.F. - Sobre o comportamento de duas linhagens de *Schistosoma mansoni* de estudo quantitativo. Rev.Soc.Bras.Med.Trop., 10:169, 1976.

- MILLER, P. & WILSON, R.A. - Migration of the schistosomula of *Schistosoma mansoni* from skin to lungs. *Parasitol.*, 77:281, 1978.
- MINCHELLA, D.J. & LOVERDE, P.T. - Laboratory comparison of the relative success of *Biomphalaria glabrata* stocks which are susceptible and insusceptible to infection with *Schistosoma mansoni*. *Parasitol.*, 86:335, 1983.
- NEWTON, W.L. - The comparative tissue reaction of two strains of *Australorbis glabratus* to infection with *Schistosoma mansoni*. *J.Parasitol.*, 38:362, 1952.
- NEWTON, W.L. - The inheritance of susceptibility to infection with *Schistosoma mansoni* in *Australorbis glabratus*. *Exp. Parasit.*, 2:242, 1953.
- ORBIGNY, A. - Synopsis terrestrium et fluviatilium molluscorum, in suo per Americam Meridionalem itinere collectorum. *Mag.Zool.*, 5^e année, Cl., 62:26, 1835.
- PARAENSE, W.L. & CORRÊA, L.R. - Variation in susceptibility of populations of *Australorbis glabratus* to a strain of *Schistosoma mansoni*. *Rev.Inst.Med.Trop.*, São Paulo, 5:15, 1963a.
- PARAENSE, W.L. & CORRÊA, L.R. - Susceptibility of *Australorbis tenagophilus* to infection with *Schistosoma mansoni*. *Rev.Inst.Med.Trop.*, São Paulo, 5:23, 1963b.
- PARAENSE, W.L. in CUNHA, A.S. - Esquistossomose mansoni. EDUSP, 1970.
- PARAENSE, W.L. & CORRÊA, L.R. - Differential susceptibility of *Biomphalaria tenagophila* populations to infection with a strain of *Schistosoma mansoni*. *J.Parasitol.*, 64:822, 1978.

- PELLEGRINO, J. & BRENER, Z. - Method for isolating *Schistosoma mansoni* granulomas from mouse liver. J.Parasitol., 42:564, 1956.
- PHILLIPS, S.M.; DICONZA, J.J.; GOLD, J.A. & REID, W.A.- Schistosomiasis in the congenitally athymic (nude) mouse. I. Thymic dependency of eosinophilia granuloma formation and host morbidity. J.Immunol., 118:594, 1977.
- PHILLIPS, S.M., REID, W.A.; DOUGHTY, B.L. & BENTLEY, A.G. - The immunologic modulation of morbidity in schistosomiasis. Studies in athymic mice and in vitro granuloma formation. Am.J.Trop.Med.Hyg., 29:820, 1980.
- POWERS, K.G. & CHEEVER, A.W. - Comparison of geographical strains of *Schistosoma mansoni* in the rhesus monkey. Bull. WHO, 46:295, 1972.
- RICHARDS, C.S. - Genetic of a molluscan vector of schistosomiasis. Nature, 227:806, 1970.
- RICHARDS, C.S. & MERRITT, J.W. - Genetic factors in the susceptibility of juvenile *Biomphalaria glabrata* to *Schistosoma mansoni* infection. Am.J.Trop.Med.Hyg., 21:425, 1972.
- RICHARDS, C.S. - Susceptibility of adult *Biomphalaria glabrata* to *Schistosoma mansoni* infection. Am.J.Trop.Med.Hyg., 22:748, 1973.
- RICHARDS, C.S. - Genetic studies on variation in infectivity of *Schistosoma mansoni*. J.Parasitol., 61:233, 1975a.
- RICHARDS, C.S. - Genetic factors in susceptibility of *Biomphalaria glabrata* for different strains of *Schistosoma mansoni*. Parasitol., 70:231, 1975b.

- RICHARDS, C.S. - *Schistosoma mansoni*: susceptibility reversal with age in the snail host *Biomphalaria glabrata*. Exp. Parasitol., 42:165, 1977.
- RUIZ, J.M. - Esquistossomose experimental. 5. Dados sobre a infestação experimental de *Biomphalaria tenagophila* (Orbigny) e *Australorbis glabratus* (Say). Rev.Bras.Biol., 17:179, 1957.
- RYAN, T.A. - Multiple comparisons in psychological research. Psychol.Bull., 56:26, 1959.
- SANTANA, J.V.; MAGALHÃES, L.A. & RANGEL, H.A. - Seleção de linhagem de *Biomphalaria glabrata* e *B.tenagophila* visando maior susceptibilidade ao *Schistosoma mansoni*. Rev.Saúde Públ., São Paulo, 12:67, 1978.
- SAOUD, M.F.A. - The infectivity and pathogenicity of geographical strains of *Schistosoma mansoni*. Trans.R.S.Trop.Med. Hyg., 60:585, 1966.
- SULLIVAN, J.T. & RICHARDS, C.S. - *Schistosoma mansoni*, NIH-SM-PR-2 strain, in susceptible and nonsusceptible stocks of *Biomphalaria glabrata*: comparative histology. J.Parasitol., 67:702, 1981.
- WARREN, K.S. - A comparison of Puerto Rican, Brazilian, Egyptian and Tanzanian strains of *Schistosoma mansoni* in mice: penetration of cercariae maturation of schistosomes and production of liver disease. Trans.R.S.Trop.Med.Hyg., 61:795, 1967.
- WARREN, K.S.; DOMINGO, E.O. & COWAN, R.B.T. - Granuloma formation around schistosome eggs as a manifestation of delayed hypersensitivity. Am.J.Pathol., 51:735, 1967.

- WELSCH, R.E. - Stepwise multiple comparisons procedures. J. Am. Statistical Assoc., 72:359, 1977.
- WILSON, R.A.; COULSON, P.S. & MCHUGH, S.M. - A significant part of the 'concomitant immunity' of mice to *Schistosoma mansoni* is the consequence of a leaky hepatic portal system, not immune killing. Parasit.Immunol., 5:595, 1983.
- YOLLES, T.K.; MOORE, P.V.; DEGINSTI, D.L.; RIPSON, C.A. & MELENEY, H.E. - A technique for the perfusion of laboratory animals for the recovery of schistosomes. J.Parasitol., 33: 419, 1947.
- ZANOTTI, E.M.; MAGALHÃES, L.A. & PIEDRABUENA, A.E. - Avaliação da patogenicidade decorrente da infecção pelo *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907, agente de infecções unissexuais em *Mus musculus*. Rev.Saúde Públ., São Paulo, 17:394, 1983.